

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1958

N°

599

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Henri ROURE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 6 Juin 1928 à ALES (Gard)

Présentée et soutenue publiquement le

19

EXPLORATION DYNAMIQUE DE LA CORTICO-SURRENALE

PAR L'ACTH CHEZ L'ENFANT NORMAL

—oOo—

Président : M. Marcel LELONG, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Henri ROURE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 6 Juin 1928 à ALES (Gard)

Présentée et soutenue publiquement le



19

EXPLORATION DYNAMIQUE DE LA CORTICO-SURRENALE

PAR L'ACTH CHEZ L'ENFANT NORMAL

--oOo--

Président : M. Marcel LELONG, Professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BENARD (H.), BROUJ (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (Et.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAUBRY (Ch.), LEMAITRE (F.), LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHEL (Ch.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique	DELARUE (A.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie Médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique Carcinologique	REDON (H.)
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	{Beaujon {Cochin {Hôtel-Dieu {Salpêtrière SICARD (A.) QUENU (J.) MENEGAUX (G.) MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et Orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	De GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale	LAMY (M.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	{Bichat {Broussais {Cochin {Hôtel-Dieu JUSTIN-BESANCON (L.) DE GENNES (L.) MOREAU (R.) BARIETY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)

Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY RADOT
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	(L.)
Clinique de neuro-chirurgie	BOULIN (R.)
	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque LACOMME (M.)
	(Port-Royal VARANGOT (J.)
	(Tarnier LANTUEJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIE (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générale	GARCIN (J.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE - PROFESSEURS AGREGES

ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(DELMAS (A.) pr. s. chaire (CABROL (C.) (DEBEYRE (J.) (OLIVIER (G.)	Médecine légale	(DEROBERT (L.) pr. s. chaire (GAULTIER (M.) (HADENGUE (A.)
Anatomie	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) (pr. s. chaire	Médecine du travail.....	ALBAHARY (C.)
pathologique ...	(BUSSEY (F.) (GOUYGOU (Ch.)	Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Anesthésiologie ..	N... N...	Neurologie	LHERMITTE (F.)
Bactériologie ...	(HAUDUROY (P.) (pr. s. chaire (dét.) (NEVOT (A.) pr. s. chaire (CHRISTOL (D.) (TOURNIER (P.) (BARBIER (P.)	Obstétrique	(GRASSET (J.) (LE LORIER (G.) (LEPAGE (F.) (MERGER (R.) (MORIN (P.) (RAVINA (J.) (ROBEY (M.)
Biochimie	(ETTORI (J.) (pr. s. chaire (dét.)	Ophthalmologie	(BREGEAT (P.) (DESVIGNES (P.)
médicale	(DESGREZ (P.) pr. s. chaire (POLONOVSKI (J.) (SCHAPIRA (G.)	Orthopédie	JUDET (R.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)	Oto-rhino-laryngologie	(AUBRY (M.) (MADURO (R.)
Carcinologie	N... N...	Parasitologie	(BRUMPT (L.C.) pr. s. chaire (CHABAUD (A.)
Dermato	DUPERRAT (B.)	Pathologie chirurgicale ...	(RUDLER (J.) (pr. s. chaire (dét.) (ABOULKER (P.)
Syphiligraphie ...			
Electro			
radiologie	N...		
Embryologie	TUCHMANN DUPLESSIS (H.)		(BARCAT (J.) (CAUCHOIX (J.) (DUBOST (C.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GERMAIN (A.) (GOSSET (J.) (LAURENCE (G.) (LORTAT-JACOB (J.) (OLIVIER (C.) (POILLEUX (F.) (THOMERET (G.) (VERNE (J.M.) (N... N...
Hématologie	N... N...		
Histologie	(COUJARD (R.) pr. s. chaire (N... (N...	Pathologie chirurgicale	
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	(BOYER (J.) pr. s. chaire (DEPARIS (M.) pr. s. chaire		
Maladies	BASTIN (R.)		
infectieuses		Pathologie expérimentale ...	(LOEPER (J.) (MAURICE (P.)

	(HAGUENAU (J.) pr. s. chaire		(LEVY (Mlle J.)
	(BOUDIN (G.)	Pharmacologie	(pr. s. chaire)
	(BOUVIER (J.B.)		(N...
	(BRICAIRE (H.)		
	(BRISAUD (H.)		(BARJETON (D.) pr. s. chaire
	(CASTAIGNE (P.)	Physiologie	(PARROT (J.) pr. s. chaire
	(CONTE (M.)		(DEJOURS (P.)
	(DEROT (M.)		
	(DOMART (A.)		(GOUGEROT (L.)
	(LAMOTTE (M.)	Physique médicale	(N...
Pathologie	(LAROCHÉ (C.P.)		
médicale	(MACREZ (Cl.)	Pneumo-phthisiologie	KREIS (B.)
	(MILLIEZ (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	(PEQUIGNOT (H.)	Psychiatrie infantile	N...
	(RAMBERT (P.)		
	(ROYER (P.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	(THIEFFRY (St.)		
	(TURIAF (J.)	Stomatologie	(CERNEA (P.)
	(WOLFROMM (R.)		(CHAPUT (Mme A.)
	(N...		(CHASSAGNE (P.)
	(N...	Thérapeutique	(PERRAULT (M.)
	(JOSEPH (R.)	Urologie	KUSS (R.)
Pédiatrie	(MOZZICONACCI (P.)		
	(POLONOVSKY (Cl.)		

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

	MM.		MM.
	(AMELINE (A.)	Clinique neurologique	DE SEZE (S.)
Clinique	(HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale	MAYER (M.)
chirurgicale	(LEGER (L.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	(PADOVANI (P.)	Clinique pédiatrique	LAPLANE (R.)
	(ROUX (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique	(DREYFUS (Gilbert)		
médicale	(KOURILSKY (R.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)

Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M)

Bibliothécaires (Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.)
(LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Je dédie cette thèse :

- A mes parents

Leur bonté, leurs conseils et leur aide
m'ont guidé et soutenu.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma
très vive reconnaissance.

- A ma femme

En la remerciant pour son aide précieuse,
avec ma profonde affection.

- A ma famille, mes alliés et mes amis

qui m'ont entouré pendant ces longues années
d'étude.

Je dédie cette thèse :

A mon Maître, Marcel LELONG

Professeur de la Chaire de Clinique de Puériculture
à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul.

Officier de la Légion d'Honneur.

Il m'a très largement ouvert les portes
de son service, m'a fait profiter de son ensei-
gnement et me fait l'honneur de présider cette
thèse.

Avec tous mes sentiments les plus recon-
naissants et les plus respectueux.

Ces recherches réalisées entièrement à l'Hôpital Saint-
Vincent de Paul ont nécessité l'aide de la plupart des collabora-
teurs du Professeur M. LELONG, et beaucoup de patience de la part
du personnel infirmier. Nous les assurons ici de toute notre sympa-
thie; et nous remercions tout particulièrement les Docteurs :

P. BORNICHE et P. CANLORBE

Médecins assistants des Hôpitaux de Paris,

qui nous ont tous les deux constamment aidé,
encouragé et conseillé.

Ce sont eux qui nous ont donné la pos-
sibilité d'effectuer ce travail; nous ayant pré-
cédé, nous ayant épaulé et maintenant nous succé-
dant dans cette recherche.

Je dédie cette thèse :

Au Professeur M.F. JAYLE,

Professeur de Chimie médicale à la Faculté de Médecine
de Paris.

Officier de la Légion d'Honneur.

Sans lui cette recherche basée sur des
dosages chimiques n'aurait pu être entreprise.

Avec toute notre gratitude et nos sen-
timents les plus respectueux.

Les dosages chimiques ont tous été effectués dans les
laboratoires d'Endocrinologie de l'Ecole de Puériculture de la Faculté
de Médecine de Paris.

Nous remercions cordialement tout le personnel de ce
laboratoire et tout particulièrement le Docteur : R. SCHOLLER,

sa collaboration et ses conseils nous ont été
très précieux.

Je dédie cette thèse à mes patrons :

- Professeur G. CORDIER
- Docteur M. BOLGERT
- Professeur C. DEBRAY
- Professeur P. SOULIE
- Professeur R. MOREAU

Et tout particulièrement à mes maîtres en pédiatrie :

- Professeur JULIEN-MARIE
- Docteur M. CHEVALLEY
- Professeur agrégé R. JOSEPH
- Professeur R. DEBRE
- Professeur M. LELONG
- Docteur P. PETIT.

EXPLORATION DYNAMIQUE DE LA CORTICO-SURRENALE

PAR L'ACTH CHEZ L'ENFANT NORMAL

--oOo--

I N T R O D U C T I O N

Chez l'enfant normal, nous désirons étudier l'activité du cortex surrénal en dosant l'élimination des stéroïdes urinaires après stimulation par l'ACTH. Deux dosages urinaires sont actuellement de pratique courante : celui des 17-cétostéroïdes et celui des 17-OH-corticoïdes.

Nous savons que :

I- DANS LE TISSU GLANDULAIRE, il existe une trentaine de stéroïdes, ou intermédiaires métaboliques. Certains pensent que le cortex surrénal ne produirait qu'une seule hormone dont les autres dériveraient à la suite de processus métaboliques variés.

Quoi qu'il en soit les fonctions classiques du cortex sont assurées par des stéroïdes différents :

a/ Une fonction minérale : la désoxycorticostérone possédant une chaîne en C¹⁷ et pas d'oxygène en C¹¹ règle le métabolisme de l'eau et des sels. Elle proviendrait de la zone glomérulaire et serait relativement indépendante de l'hypophyse; la stimulation par l'ACTH influençant peu sa sécrétion.

On a aussi isolé plus récemment un stéroïde possédant un aldéhyde en C¹³ (aldostérone); il est très actif, cinquante fois plus que la désoxycorticostérone. Mais lui aussi réagit peu à l'ACTH.

b/ Une fonction métabolique glucido-corticoïde est assurée par la corticostérone et ses dérivés, tous oxygénés en C¹¹, possédant une chaîne latérale en C¹⁷. Leur action est mixte, minérale et glucidique. En fait, ils

règlent surtout la néoglycogénèse et le métabolisme glucidique. Ces substances ont une importance dans la défense de l'organisme. Leur origine serait la zone fasciculée que l'hypophyse contrôle par l'intermédiaire de l'ACTH. Influencée très nettement par cet ACTH, ces substances sont dosées aussi bien dans le sang que dans les urines.

C'est la 17-hydroxy-corticostérone, Composé F ou Cortisol qui serait l'hormone corticale essentielle.

c/ Une fonction androgène est assurée par les 17-cétostéroïdes qui sont des dérivés de l'androstane. Ils seraient fabriqués par la zone réticulée. Leurs produits de catabolisme constituent une partie des 17-cétostéroïdes chez l'homme (l'autre partie étant de provenance testiculaire) et la totalité chez la femme.

Ils sont influencés, mais moins que le cortisol, par l'ACTH et sont retrouvés dans le sang et les urines. Leur dosage peut être global ou fractionné.

Enfin il est à noter qu'on a pu isoler à partir du cortex surrénal de l'oestrone et de la progestérone en faible quantité.

Tous ces stéroïdes possèdent le noyau cyclopentano-phénanthrène. On pense que la source du matériel hormonal serait constituée essentiellement par le cholestérol et les acétates.

L'extrait surrénal total est appelé cortine; il contient de très nombreux stéroïdes. Mais le cortex ne livre à la circulation qu'un nombre très limité de ces substances.

II- DANS LE SANG VEINEUX SURRENAL : quatre composés ont été mis en évidence :

- la corticostérone
- le cortisol
- les 17-cétostéroïdes
- l'aldostérone.

Par conséquent la surrénale ne semble pas excréter ni de la cortisone, ni surtout de la désoxycorticostérone. Sur la destinée ultérieure de ces stéroïdes, le foie semble jouer un rôle important; l'excrétion est en partie rénale mais aussi intestinale. Les modifications biochimiques subies se faisant sous forme de réductions successives.

III- DANS LES URINES enfin il est bien difficile, à partir de la structure d'un stéroïde donné, de déduire celle de son précurseur. De plus, l'excrétion n'est pas uniquement urinaire; notamment si l'on injecte à un sujet un stéroïde pur, la récupération urinaire n'excèdera pas 25 %.

La désoxycorticostérone, non influencée par l'ACTH, n'est ni retrouvée dans le sang veineux surrénal, ni dans les urines.

Quant à l'aldostérone, son métabolisme intermédiaire est encore à l'étude. Certes, on peut la doser dans les urines, mais les techniques de dosage sont au stade expérimental. De plus sa sécrétion n'est pas influencée par l'ACTH, mais est réglée par le taux sanguin des électrolytes fondamentaux.

Les phénolstéroïdes et folliculine, le prégnandiol, forme d'élimination de la progestérone, sont dosables dans les urines mais le cortex surrénal les sécrète en faible quantité.

Finalement, deux groupes de stéroïdes urinaires seront le reflet de la sécrétion cortico-surrénalienne :

a/ Les Corticoïdes à fonction réductrice surtout; parmi lesquels on isole les 17-hydroxy-20-céto-stéroïdes. Ils explorent la fonction glucocorticoïde.

b/ Les 17-cétostéroïdes neutres totaux urinaires représentant des androgènes d'origine cortico-surrénalienne et testiculaire, mais aussi certains stéroïdes oxygénés en C11.

En résumé, provenant probablement de la même source, dans le cortex surrénal, les hormones sont multiples. Certaines, et non toutes, passent dans la circulation. Une partie seulement est éliminée dans les urines. Cela suffit pour apprécier le fonctionnement du cortex, notamment sa fonction glucocorticoïde et sa fonction androgène.

Quant à la fonction minérale, il n'y a pas de dosage direct et l'on est obligé de recourir à des méthodes indirectes : dosage des électrolytes, étude des mouvements de l'eau.

Notre travail porte sur :

- 1- Le dosage urinaire des 17-OH-corticoïdes
des 17-cétostéroïdes.
- 2- Leur élimination de base.
- 3- Et surtout leur stimulation par l'ACTH (dite cortrophine).

TECHNIQUES de DOSAGE

Les techniques de dosage sont nombreuses et ont été améliorées constamment.

Certains principes généraux les unissent :

- d'abord l'extraction effectuée par un solvant organique (hydrolyse acide ou hydrolyse enzymatique);
- ensuite le dosage qui se veut sélectif pour caractériser telle ou telle fonction.

Actuellement, en pratique courante, on dose :

- a) les 17-21-dihydroxy-20-cétostéroïdes par la méthode de Porter et Silber.
- b) les 17-cétostéroïdes totaux (coloration de Zimmermann) avec quelquefois le fractionnement rapide de Jayle.

Ce sont ces deux techniques, effectuées dans les laboratoires d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture de la Faculté de Médecine, qui sont celles utilisées pour les travaux effectués à la Clinique de Puériculture de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul. Nous les étudierons en détail.

I- Il est d'abord essentiel de prélever les urines avec précaution :

- chez les nourrissons de sexe masculin, on a fixé un tube à la verge de l'enfant;
- chez les nourrissons de sexe féminin, les urines ont été prélevées par sondage, ou dans un récipient spécial en verre;
- chez les enfants plus grands, grâce à la collaboration des infirmières, ou des parents, nous avons pu recueillir la totalité des urines.

S'il y a doute sur un bocal, celui-ci est écarté.

II- Les urines sont recueillies dans un bocal contenant du butanol et de l'éthyl-mercurithiosalicylate de sodium.

III- Sur chaque échantillon, nous avons dosé la créatinine par la Réaction de Jaffé.

En effet, préalablement nous avons fait une étude statistique des volumes urinaires et des créatinines aux différents âges; chaque fois que le volume urinaire et la créatinine d'un enfant s'écartaient trop des valeurs moyennes du groupe du même âge, les dosages de stéroïdes n'ont pas été retenus pour l'étude statistique ultérieure. Le dosage de la créatinine est donc utile pour contrôler l'exactitude du prélèvement.

A/- Méthode de dosage des 17-OH-Corticoïdes et surtout des 17-21-dihydroxy-20-cétostéroïdes tels qu'ils sont pratiqués dans les laboratoires du Professeur JAYLE (61).

PORTER et SILBER en 1950 ont proposé une réaction de coloration présentant une spécificité satisfaisante vis-à-vis du groupement 20-céto-17-21-dihydroxylé ($-C(OH)-CO-CH_2OH$) qui caractérise les 17-hydroxycorticoïdes. Celui-ci existe dans la cortisone, le cortisol et aussi dans leurs principaux métabolites urinaires (tétrahydrocortisone et tétrahydrocortisol). En traitant ces corticoïdes par la phénylhydrazine en milieu sulfurique à 60°, on obtient une coloration jaune citron présentant un maximum d'absorption à 410 m μ .

En 1954, SILBER et PORTER ont proposé une modalité technique différente pour l'exécution de leur réaction et l'estimation de ces substances dans le sang et dans l'urine. Ils pratiquent leur réaction directement sur la solution chloroformique, ce qui élimine l'interférence de nombreuses impuretés et permet d'éviter la purification de l'extrait par adsorption sur florisol. JAYLE et ses collaborateurs ont modifié différents points de la méthode Silber-Porter afin de l'adapter aux exigences de la routine clinique.

Tous les dosages sont faits en double.

D'abord les urines subissent une hydrolyse par les diastases du suc d'escargot (*Helix Pomatia*).

Après l'hydrolyse, le lendemain on pratique l'extraction : on vérifie d'abord que le pH n'a pas varié ($5,2 \pm 0,2$). Pour extraire les corticoïdes libérés, on ajoute dans les deux tubes (25 ml) de chloroforme. Les tubes bouchés sont alors placés dans la boîte d'un shaker et agités puis centrifugés. Après centrifugation, on aspire la couche supérieure d'urine et on garde le chloroforme contenant les 17-OH-corticoïdes. On fait alors un lavage avec de la soude à N/10, on shake puis on centrifuge. La soude surnage, colorée en jaune par les pigments urinaires.

On aspire alors l'extrait chloroformique ainsi lavé avec une pipette et on le répartit dans deux tubes à centrifuger. Ainsi pour chaque dosage on a quatre tubes dont deux sont destinés à la réaction colorée alors que les deux autres constituent les témoins.

La colorimétrie :

On prépare deux solutions : l'une pour les tubes témoins, l'autre pour les tubes de dosage.

Dans les tubes témoins, on mettra un mélange de solution sulfurique à 62 % et d'éthanol absolu.

Dans les tubes de dosage, on mettra un mélange de réactif à la phénylhydrazine et d'éthanol absolu.

La couche contenant le réactif se trouve à la partie supérieure du tube. Les tubes sont agités, puis centrifugés. Le chloroforme laisse ses corticoïdes qui sont repris par l'acide. La couche sulfuro-alcoolique est prélevée soigneusement à l'aide d'une pipette fine; puis elle est introduite dans un tube à essais qui est bouché et est ensuite plongée dans un bain-marie à 60° pendant trente minutes. Au bout de ce temps, la coloration jaune caractéristique est apparue. Les tubes sont alors refroidis dans la glace; la coloration reste stable pendant quarante-cinq minutes; il faudra donc pratiquer tout de suite la lecture dans le spectrophotomètre Unicam à 410 m μ .

On ne pourra interpréter les chiffres du spectrophotomètre qu'en les rapportant à une courbe d'étalonnage établie à partir d'une solution étalon de cortisone.

Grâce aux densité optiques obtenues avec les extraits correspondant aux solutions étalons contenant respectivement 20, 40 ou 60 γ de cortisone, on établit la droite d'étalonnage qui nous servira de référence pour déterminer le taux en γ de cortisone de l'extrait urinaire étudié.

On établit la droite d'étalonnage en portant en abscisse les γ de cortisone et en ordonnée les densités optiques.

Calculs des résultats :

Si D_u est la densité optique du tube correspondant à l'extrait urinaire traité par le réactif de Porter et Silber, si D_{tu} est la densité optique du tube témoin traité par le mélange sulfuro-alcoolique, si D_{tr} est la densité optique du tube témoin réactif traité à partir de 5 cc d'eau, pour chaque extrait on calcule la densité optique D de l'extrait urinaire à partir de l'équation :

$$D = (D_u - D_{tu}) - D_{tr}$$

Pour chaque extrait urinaire, on a donc deux résultats dont on fait la moyenne; en se référant à la courbe d'étalonnage, on traduit cette densité optique moyenne en γ de cortisone.

Finalement, les résultats sont rapportés au volume nycthéral et sont exprimés en mg de 17-OH-corticoïdes. Toutefois si l'écart entre les deux densités mesurées est supérieur à 10 % il faut refaire le dosage.

Ainsi on peut doser, avec une bonne approximation, 1 mg de 17-OH-corticoïdes p. 1000.

Cette méthode est de pratique courante et a supplanté le dosage des corticoïdes totaux par la méthode de Gornall. Celui-ci utilisait la dinitrophénylhydrazine dissoute dans de l'acide chlorhydrique. Il obtenait une coloration stable pendant plusieurs heures et la lisait au photomètre à 475 mμ. Mesurant les 17-21-dihydroxy-20-cétostéroïdes et des métabolites provenant de la corticostérone, les valeurs trouvées sont voisines de celles des corticoïdes réducteurs.

B/- Le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires tels qu'ils sont pratiqués dans les laboratoires du Professeur JAYLE (32).

1)- L'hydrolyse : 20 cc d'urine additionnés de 2 cc d'HCl concentré sont mis dans un autoclave. L'hydrolyse ramène les urines à pH 1; les corticoïdes sont détruits puisqu'ils sont extraits à pH 5,2.

2)- L'extraction étherée : Elle est réalisée avec de l'éther dans des colonnes verticales placées sur un support rotatif. On décante l'urine. L'éther entraîne les 17-cétostéroïdes et les oestrogènes.

Ensuite, on introduit dans l'entonnoir de la soude; on décante lentement : la soude entraîne les oestrogènes.

Ensuite, on lave deux fois de suite avec 10 cc d'eau distillée que l'on décante soigneusement. L'eau entraîne les impuretés.

C'est alors que l'on recueille l'éther contenant les 17-céto dans un flacon de 50 cc. On évapore l'éther dans un bain-marie pour obtenir un extrait sec contenant les 17-céto.

3)- Réaction de Zimmermann (dosages) : les réactifs nécessaires sont : Ethanol à 95°, Métadinitrobenzène en solution éthanolique, Potasse en solution éthanolique, solution de Déhydroépiandrosterone (DHA). C'est à partir de cette solution que l'on établira la courbe d'étalonnage.

Mode opératoire :

a) Pour chaque dosage on prépare trois tubes à essais : deux tubes réaction (D), un tube témoin (Tu). On reprendra l'extrait sec dans 1 cc d'éthanol. Dans chacun des tubes préparés, on distribue avec une micropipette 0,2 cc d'extraits; puis dans les deux tubes réactions (D) on met 0,2 cc de KOH et 0,2 cc de Métadinitrobenzène; alors que dans le tube témoin (Tu) on met 0,2 cc de KOH et 0,2 cc d'éthanol. Dans ce tube témoin on n'a pas mis de réactif pour pouvoir apprécier la coloration donnée par la pigmentation de l'urine.

b) Pour l'étalonnage, on prend quatre tubes à essais dans lesquels on introduit respectivement 10, 20, 30, 40 γ de DHA et on complète à 0,2 cc

d'éthanol. De plus, on a deux autres tubes dits témoins réactifs (TA) dans lesquels on mesure uniquement 0,2 cc d'éthanol à 95°. Dans ces six tubes on distribue 0,2 cc de solution de métadinitrobenzène et 0,2 cc de potasse éthanolique.

c) Ces neuf tubes obtenus (trois pour le dosage et six pour l'étalonnage) sont agités pour mélanger les réactifs. Bouchés, ils sont ensuite plongés dans un bain-marie puis placés dans de l'eau glacée à l'obscurité.

d) Quand les tubes sont froids on pratique une extraction chloroformique selon la technique de Cahen et Salter : pour cela on ajoute de l'éthanol et du chloroforme pur, on agite vigoureusement, puis on plonge les tubes quelques secondes dans l'eau chaude. La coloration du chloroforme est alors d'un beau rose violet; on le pipette pour le transvaser dans une cuve carrée de 10 mm de section. La lecture photométrique se fait à la longueur d'onde de 520 m μ sur écran vert dans le quart d'heure qui suit l'extraction chloroformique.

4)- Calculs des résultats.

La courbe d'étalonnage est établie.

On déduit les densités optiques des tubes contenant les extraits urinaires (D), la densité optique du tube témoin urinaire (TU) après en avoir retranché la densité optique du chloroforme. Puis on rapporte les unités ainsi obtenues sur la pente de la courbe d'étalonnage.

La quantité de χ de 17-céto par cc d'urine obtenue est rapportée au volume d'urine de 24 heures et exprimée en mg.

Le dosage des 17-céto que nous venons de décrire est celui employé le plus couramment.

Cependant, il est possible de doser à part la déhydroépiandrostérone (DHA); nous serons rapide sur la description de cette technique qui a fait l'objet déjà d'une publication (32) : éliminée sous forme de sulfate de DHA, elle est labile. TALBOT puis plus tard CAHEN et BITMAN ont montré que ce conjugué peut être hydrolysé à chaud dans un tampon acétate de pH compris entre 4,7 et 5,8. Ces travaux ont été repris dans le laboratoire d'Hormonologie du Boulevard Brune.

La technique actuelle est la suivante :

- Hydrolyse de 50 cc d'urine à pH 5,4 avec acide acétique.

- Extraction dans la grande colonne avec de l'éther; on décante l'urine, on lave avec de la soude normale que l'on décante ensuite. On lave avec 100 cc d'eau et on décante à nouveau.

L'éther recueilli est évaporé. On obtient ainsi un extrait sec qui est repris par de l'éthanol; le dosage s'effectue comme précédemment.

On pratique aussi le fractionnement des 17-cétostéroïdes. Les techniques sont multiples (chromatographie sur colonne, fractionnement rapide des 17-céto, butylogramme, chromatographie sur papier); nous ne retiendrons que le fractionnement rapide des 17-cétostéroïdes qui a été mis au point par Jayle, Baulieu et Scholler (31).

Ces auteurs présentent une méthode de séparation des 17-céto, conjugués en quatre sous-fractions, fondée sur le fractionnement par le norbutanol et le sous-fractionnement par l'acétone anhydre et l'hydrolyse ménagée de Talbot. On obtient :

- la fraction A qui contient la totalité de l'androsterone et de l'étiolanolone et de petites quantités de 17-cétostéroïdes oxygénés en C₁₁.
- la fraction B : B₁ contient la déhydroépiandrosterone, B₂ contient l'épiandrosterone.
- la fraction C où l'on trouve 75 % des 17-cétostéroïdes oxygénés en C₁₁.

Dans ce chapitre, nous avons vu quelles étaient les techniques employées pour doser les 17-OH-corticoïdes et les 17-cétostéroïdes totaux. Avant d'étudier l'influence de l'ACTH sur leur sécrétion, nous voulons étudier leur élimination de base.

ELIMINATION DE BASE DES STEROIDES URINAIRES

CHEZ L'ENFANT

Des publications sont déjà parues sous la direction de MM. LELONG et JAYLE concernant ce sujet.

Nous savons que les cortico-surrénales coiffent le pôle supérieur et le bord interne des reins. Brun rougeâtre, d'un poids moyen de 10 g, richement irriguées, elles entourent de toutes parts la zone médullaire, dont les sépare à la coupe un liseré brunâtre. Cette description convient à l'enfant comme à l'adulte. Deux rapports sont à retenir chez le grand enfant et l'adulte :

$$\text{poids} = \frac{\text{surrénale}}{\text{rein}} = 1/25$$

$$\text{rapport} : \frac{\text{corticale}}{\text{médullaire}} = 6$$

Trois zones histologiquement distinctes composent le tissu cortico-surrénal de la périphérie vers le centre : a) la zone glomérulaire; b) la zone fasciculée; c) la zone réticulée. Les deux dernières zones étant susceptibles de varier selon que la glande est au repos ou en activité.

Si l'on peut rapprocher la cortico-surrénale de l'enfant à celle de l'adulte, par contre la cortico-surrénale du nouveau-né est bien différente. Le volume et le poids sont beaucoup plus importants, l'aspect lobulé. Le poids aux environs de 9 g représente 0,2 % du poids du corps. Le rapport $\frac{\text{poids surrénale}}{\text{rein}} = 1/3$. Ceci est lié en partie à une hypertrophie corticale : en effet le rapport $\frac{\text{corticale}}{\text{médullaire}} = 10$.

Cette hypertrophie corticale est due à l'existence d'une zone foetale absente chez l'adulte; très importante, elle représente 80 % de la glande à la naissance. Elle est très vascularisée.

Quant à son rôle physiologique, sa fonction androgénique n'est pas démontrée; peut-être s'agit-il d'une sécrétion d'oestrogène ? La corticale proprement dite est chez le nouveau-né peu importante et très peu fonctionnelle.

De toute manière la zone foetale subit une involution rapide, elle se tasse, se transformant en tissu fibreux entre la médullaire et le cortex, puis disparaît vers un ou deux ans.

Par contre, la corticale proprement dite augmente de volume : la zone fasciculée, la zone réticulée apparaissent vers le troisième mois. Le cortex est déjà triplé à la fin du premier mois. Notons ici qu'au moment de la puberté la cortico-surrénale ne semble pas subir de modifications anatomo-histologiques.

A/- Pour l'étude de l'élimination du cortex du nouveau-né les travaux effectués à la Clinique de Puériculture de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul et au Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture, portent sur 116 nouveaux-nés (43).

a)- Les corticoïdes sont en quantité appréciable, quoique faibles, dès les premiers jours et vont en augmentant pour être doubles à 15 jours, triples à un mois, quadruples à deux mois. Cette étude porte sur les mélanges d'urines de 118 nourrissons; le dosage employé est celui de PORTER et SILBER. L'élimination réduite dans les premiers jours atteint donc à deux mois un taux de 2 mg par 24 heures qui reste à peu près inchangé dans l'enfance. Cela correspondrait au développement progressif du cortex définitif.

b)- Les 17-cétostéroïdes sont à un taux modérément élevé les premiers jours; ce taux s'abaisse légèrement puis remonte lentement. Nous savons que les 17-céto ne sont pas tous androgènes. Il existe plusieurs fractions d'origine et de signification différentes. On note l'importance de l'élimination initiale des 17-céto dans les toutes premières heures; puis une nette dépression entre le 7ème et le 15ème jour, puis une augmentation progressive. Est-ce que l'élimination des premiers jours est le fait des stéroïdes d'origine maternelle ou placentaire ? Est-ce que le chiffre élevé des 17-céto ne serait pas le fait de la zone foetale ? Quoi qu'il en soit l'ascension des jours suivants semble bien due à l'activité croissante de la corticale et à deux mois le taux atteint toujours un taux de 350 à 500 γ /24 heures.

Enfin chez le nouveau-né l'élimination des oestroïdes et des lutéïdes, importante les premiers jours, devient négligeable dès le quatrième jour.

Par conséquent le rôle physiologique de la zone foetale reste encore mal connu. Malgré son énorme volume, la cortico-surrénale du nouveau-né est douée d'une activité réelle mais faible et surtout qualitativement différente.

B/- Pour l'étude de l'élimination de base des stéroïdes urinaires chez l'enfant, les travaux effectués à la Clinique de Puériculture de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul ont porté sur 734 enfants normaux dont 322 filles

âgées de 15 jours à 17 ans et 412 garçons âgés de 1 mois à 18 ans (42). Une pareille série ne se retrouve dans aucune publication de la littérature mondiale.

Dans les urines en plus de la créatinine, des 17-céto et leur fractionnement rapide, des corticoïdes, on a dosé les 3 Δ -stéroïdes et les phénolstéroïdes. Mais ces deux derniers métabolites ne font pas partie de notre étude actuelle.

Dans ces travaux, les enfants ont été groupés en classe d'âge; avant 10 ans les taux des filles et des garçons ont été réunis; les résultats ont été représentés graphiquement; de part et d'autre de la courbe d'élimination moyenne on a tracé les limites entre lesquelles se groupent 90 % des cas.

a)- La créatinine n'a qu'une valeur de référence; elle nous permet d'apprécier si le prélèvement urinaire est correct. Nous l'utiliserons surtout lors du test de stimulation à l'ACTH pour savoir si nous ne commettons pas des erreurs de recueil et pour ramener les taux trop anormaux à une constante. Toutefois avant il faut connaître le taux de la créatininurie normale chez le garçon et la fille et sa variation suivant l'âge. Il existe une relation linéaire entre la créatininurie et l'âge de l'enfant. A partir de 10 ans les courbes suivant le sexe divergent. Chez le garçon la pente de la courbe s'accroît pour atteindre le taux de 1,3 g de créatinine/24 heures à 17 ans (valeur cependant un peu plus faible que celle de l'adulte). Chez la fille la pente diminue à partir de 14 ans et le taux de 0,98 g/24 heures est atteint vers 17 à 18 ans.

b)- Les 17-cétostéroïdes totaux augmentent progressivement en fonction de l'âge jusqu'aux environs de 8-9 ans, puis leurs taux s'élèvent fortement. Sur les courbes moyennes de l'élimination des garçons et des filles, on distingue trois tronçons très nets :

- de 3 mois à 3 ans les taux des 17-cétostéroïdes est en plateau aux environs de 0,4 mg.
- de 3 à 9 ans les taux croissent linéairement en fonction de l'âge jusqu'à 1,6 mg.
- à partir de 9 ans se produit une cassure très nette et les courbes des filles et des garçons se redressent fortement en direction des valeurs de l'adulte qui en fait ne sont pas encore atteintes à 17-19 ans.

Est-ce que cette brusque accélération correspond à "l'adrénarche" de F. ALBRIGHT situé aux environs de 8 ans, appelé encore puberté surrénalienne ? Mais ce stade physiologique ne se traduit par aucune modification importante des caractères sexuels primaires ou secondaires. En fait, nous constatons peu de différence entre les deux sexes jusqu'à 15 ans.

Notre opinion est que les 17-céto sont insuffisants pour apprécier la fonction androgène; il s'établit chez le garçon à la puberté un

balancement entre les fonctions testiculaires et surrénaliennes, se traduisant par une modification plus qualitative que quantitative de l'élimination des 17-céto. Cette modification qualitative des 17-céto est mise en évidence par l'évaluation des fractions A, B et C : à partir de 11 ans on voit que l'augmentation porte surtout sur la fraction A, d'où l'intérêt à cet âge de la chromatographie.

Après l'âge de 15 ans les courbes s'écartent nettement l'une de l'autre, tendant chacune vers les valeurs d'adulte du sexe correspondant.

- A 17 ans chez les garçons, la moyenne est de 7 à 8 mg/24 h.
chez les filles " " 6 à 7 mg/24 h.
- Chez l'adulte homme elle est de 13 à 18 mg/24 h.
Chez l'adulte femme " " 7 à 10 mg/24 h.

c)- Les 17-OH-corticoïdes. Leur courbe d'élimination, linéaire jusqu'à 10 ans, ne subit qu'une inflexion extrêmement faible vers le haut après cet âge; elle semble peu influencée par la puberté. En outre, il n'y a pas de différence entre les taux des garçons et des filles jusqu'à 16 ans.

Par conséquent :

- a) le taux de la créatinine quoique variable permet d'éliminer les recueils d'urines de 24 heures par trop aberrants;
- b) les 17-stéroïdes présentent une inflexion nette à partir de 9 ans, ce qui a soulevé le problème d'une puberté surrénalienne;
- c) la courbe des 17-OH-corticoïdes est linéaire, peu influencée par la puberté.

Dans le tableau suivant nous donnons la moyenne des chiffres d'élimination de la créatinine, des 17-cétostéroïdes et des 17-OH-corticoïdes d'après la statistique portant sur 734 cas. Après avoir fixé l'élimination de base, en utilisant toujours les mêmes dosages, nous allons ensuite étudier l'élimination urinaire de ces stéroïdes après stimulation par l'ACTH.

ELIMINATION DE BASE SELON L'AGE JUSQU'A 9 ANS,
SELON L'AGE ET LE SEXE A PARTIR DE 9 ANS.

Age	Créatinine	17-céto	17-OH-OS
<u>Garçons et filles</u>			
0-6 mois	0,05	0,30	0,45
12 mois	0,07	0,25	0,70
2 ans	0,12	0,40	0,90
3 ans	0,15	0,40	1,20
4 ans	0,25	0,60	1,10
5 ans	0,31	0,90	1,60
6 ans	0,35	1,00	1,90
7 ans	0,47	1,20	2
8 ans	0,52	1,40	2,40
9 ans	0,57	1,60	2,50
<u>Garçons</u>			
10 ans	0,63	2,30	2,80
11 ans	0,73	2,70	3,10
12 ans	0,85	3,60	3,60
13 ans	0,90	4,20	3,90
14 ans	0,96	4,20	3,90
15 ans	1,03	4,60	4,20
16 ans	1,06	6,80	4,50
17-18-19 ans	1,30	7,60	
<u>Filles</u>			
10 ans	0,65	2,30	2,90
11 ans	0,65	2,40	2,90
12 ans	0,75	4,20	3,60
13 ans	0,85	4,40	3,60
14 ans	0,85	4,60	3,70
15 ans	0,89	4,70	4,20
16 ans	0,94	6,10	4
17-18 ans	0,98	6,30	

LA STIMULATION PAR L'A.C.T.H.

(Biochimie - Test de Thorn)

Les relations hypophyso-surrénales sont fondamentales et l'ACTH (adrenocorticotrophine hormone) est en rapport étroit avec la sécrétion surrénalienne.

Certains auteurs ont fragmenté les activités de l'ACTH et décrivent :

- un facteur trophique agissant sur le poids de la glande surrénale;
- un facteur déprimant le taux de l'acide ascorbique;
- un facteur éosinophile;
- un facteur stéroïdogène : mélange d'un facteur agissant sur la production des glycocorticoïdes en C_{21} et d'un facteur agissant sur les androgènes en C_{19} .

De toute manière l'action essentielle de l'ACTH est la stimulation du cortex surrénal.

Sous l'action d'une dose unique élevée d'ACTH on obtient une sécrétion hormonale rapide. L'ACTH agit d'autant mieux que son action sur la cortico-surrénale est continue. D'où l'intérêt des perfusions intraveineuses d'ACTH ordinaire et des injections intramusculaires d'ACTH retard. L'ACTH ne libère pas un dépôt préexistant d'hormone, mais facilite la biosynthèse des stéroïdes.

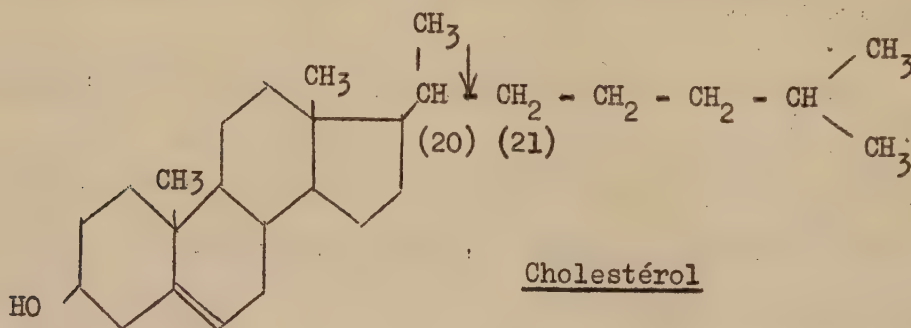
La 17-hydroxycorticostérone, composé F ou cortisol, est l'hormone la plus importante issue de cette stimulation par l'ACTH; c'est celle que l'on retrouve en grande quantité dans la veine surrénale.

Enfin le couple hypophyso-surrénal possède une régulation humorale autonome, indépendante de toute influence centrale ou neuro-végétative. En effet après surrénalectomie partielle, on observe une hypertrophie du fragment cortical restant sous l'action d'une hypersécrétion d'ACTH. Tout se passe comme si la sécrétion de cette hormone était inversement proportionnelle au taux sanguin des cortico-stéroïdes et plus particulièrement des 17-hydroxycorticostéroïdes.

Nous avons dit "l'ACTH ne libère pas un dépôt préexistant d'hormone, mais facilite la biosynthèse des stéroïdes". Cela nous paraît une notion essentielle dont on tiendra compte dans l'interprétation de l'exploration dynamique du cortex. Sans vouloir approfondir la biosynthèse et le métabolisme intermédiaire des stéroïdes (29), pour comprendre l'action de l'ACTH, nous allons donner quelques notions succinctes de biochimie.

BIOCHIMIE -

La cortico-surrénale peut réaliser la synthèse de toutes les hormones stéroïdes. La source du matériel hormonal serait constituée essentiellement par le cholestérol et par l'acétate. Ces corps donneraient naissance à la 5-pregnenolone et celle-ci à la progestérone :



I- Action de l'ACTH sur la synthèse des glycocorticoïdes.

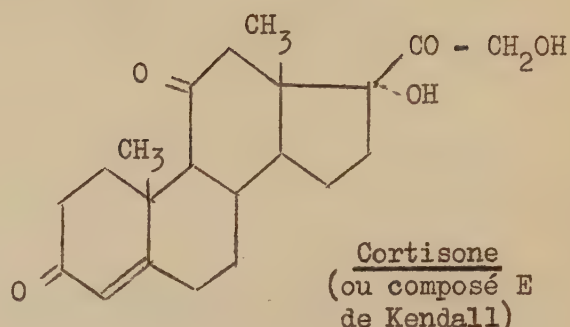
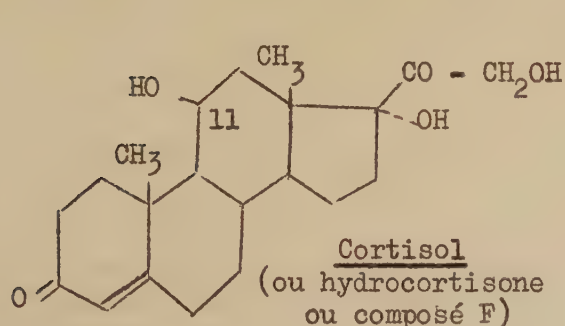
L'ACTH détermine dans la cortico-surrénale l'activation d'une cholestéroidesmolase qui coupe le cholestérol entre C20 et C21 donnant naissance au 5-pregnène-3 β Ol-20-one ou pregnénolone. Il est possible que ces stimulines agissent en détruisant des substances qui, comme la vitamine C, inhibent la cholestéroidesmolase.

Ultérieurement l'ACTH n'a aucun effet sur les processus d'hydroxylation; son action s'exerce bien sur une étape précise de la synthèse.

En définitive "l'action stimulante de l'ACTH semble être non pas une stimulation directe proprement dite, mais une curieuse action inhibitrice d'effets inhibiteurs" (38).

Par la suite, par des processus complexes surtout d'hydroxylation, on obtient la désoxycorticostérone et la 17-OH-désoxycorticostérone qui, nous le savons, ne peuvent être mises en évidence dans le sang ou dans les urines; par contre, une 11- β -hydroxylase pourra les transformer en corticostérone et cortisol. Ces deux hormones sont des glycocorticoïdes natu-

rels qui prédominent dans la veine surrénale efférente; le cortisol ou composé F étant le composé dominant.



On a montré que sous l'influence de l'ACTH, un gramme de cortico-surrénale en formait 300 à 1 200 γ par heure. La production quotidienne chez l'homme est de l'ordre de 10 à 20 mg.

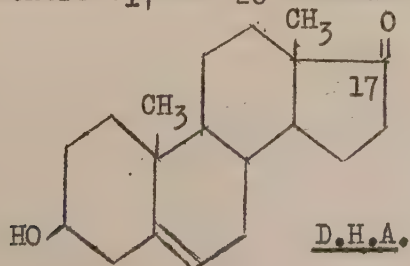
Corticostérone et cortisol sont rapidement déshydrogénés en 11 et transformés en 11-déhydrocorticostérone (composé A) et cortisone (composé E). Nous avons donc dans le sang quatre glycocorticoïdes.

Les deux métabolites principaux, cortisol et cortisone, après double hydrogénation du noyau A sont sécrétés dans les urines sous forme de glucuronides : le tétrahydrocortisol et la tétrahydrocortisone. Ce sont des 17-21-dihydroxy-20-cétostéroïdes dénommés 17-OH-corticoïdes, ou plus simplement 17-OH que nous dosons par la méthode de Silber et Porter.

II- Action de l'ACTH sur la synthèse des androgènes.

L'action de l'ACTH sur la synthèse des androgènes est plus discutée : il semble toutefois (29) que l'ACTH au niveau de la cortico-surrénale donne naissance à des stéroïdes androgènes dérivant de l'androstane en C_{19} .

Le mécanisme de leur biogénèse est identique à celui que nous avons décrit pour les hormones stéroïdes en C_{21} ; la seule différence est le niveau de la rupture oxydative de la chaîne latérale du cholestérol qui se situe entre C_{17} et C_{20} libérant : la déhydroépiandrostérone (DHA) qu'une déshydrogénase transforme en androstènedione. DHA et androstènedione sont deux androgènes qui sont excrétés dans le sang efférent de la cortico-surrénale.



Seule la cortico-surrénale peut β -hydroxyler en position 11 l'androstènedione et synthétiser la 11- β -OH-androstènedione et son dérivé de déshydrogénation l'adrénostérone. Dans les veines efférentes de la cortico-surrénale, on a donc quatre androgènes :

- DHA
- Androstènedione
- 11- β -OH-androstènedione
- Adrenostérone

Une partie de la DHA est métabolisée en étiocholanolone et androstérone. Une autre partie est excrétée dans l'urine sous forme de sulfate de DHA. La 11- β -OH-androstènedione et l'adrénostérone sont transformées en 3 α -OH-stéroïdes.

Finalement dans les urines on retrouve :

- 1) L'androstérone et l'étiocholanolone, d'origine mixte aussi bien surrénalienne que surtout testiculaire.
- 2) Des 11-céto ou 11-OH-étiocholanolone, des 11-céto ou 11-OH-androstérone, et de la DHA, qui proviennent, uniquement de la cortico-surrénale.

En fait, les 17-cétostéroïdes urinaires dont les dosages furent les premiers pratiqués, semblent être dans l'exploration dynamique du cortex moins activés que les 17-OH-corticoïdes. Leur stimulation par l'ACTH est toutefois suffisamment nette pour qu'ils restent un test biochimique de grande valeur.

APPRECIATION DE CETTE STIMULATION PAR L'ACTH.

Pour apprécier le comportement du cortex, on pourrait le soumettre à l'influence de divers produits (adrénaline, insuline, adrénoxyl...), mais l'extrême complexité des facteurs mis en jeu enlèverait beaucoup de valeur à cette stimulation. Seule l'exploration par l'ACTH est spécifique et vraiment valable.

Diverses techniques vont permettre d'apprécier cette stimulation :

- 1) soit indirectement en appréciant l'action des stéroïdes sur les éléments figurés du sang (Thorn);
- 2) soit par dosage direct de ces stéroïdes dans les urines ou dans le sang.

Une des premières techniques employées, à l'origine des autres techniques, est celle de Thorn. Nous la décrirons avant d'exposer dans les prochains chapitres l'historique, la technique et les résultats obtenus par notre "exploration dynamique du cortex chez l'enfant".

A/- Test de Thorn.

En 1953 G.W. THORN décrit : "the measurement of adrenal corticoid function". Il se base sur le fait que la sécrétion de cortisol détermine au niveau du sang périphérique une triple réaction :

- surtout chute des polynucléaires éosinophiles en valeur absolue;
- mais aussi chute des lymphocytes;
- et augmentation des polynucléaires neutrophiles.

Il décrit une technique évaluant l'élévation des stéroïdes urinaires et le degré de l'éosinopénie; il a même pratiqué la seule estimation de ce dernier facteur.

I- Technique du Test de Thorn dit "simple". Chez le sujet à jeun, on pratique une numération des éosinophiles en valeur absolue (cellule de Nageotte); puis on injecte en intramusculaire 25 unités internationales d'ACTH ordinaire. Une nouvelle numération des éosinophiles est pratiquée quatre heures après l'injection. On doit avoir une chute des éosinophiles d'au moins 50 %.

Nous savons qu'il y a aussi une chute des lymphocytes.

De plus, suivant la dose d'ACTH injectée cette chute est plus ou moins importante (57).

II- Discussion. L'interprétation de cette éosinopénie est discutée.

a)- D'abord elle peut être obtenue avec d'autres produits que l'ACTH, notamment avec de l'adrénaline (71). URBAN en 1954 écrit : "Le fonctionnement normal de la cortico-surrénale chez des nourrissons sains a été examiné par l'étude des 17-cétostéroïdes dans l'urine et par la réaction des éosinophiles et des lymphocytes à l'adrénaline... Une injection sous-cutanée d'adrénaline (0,3 cc au 1/1000 d'adrénaline) provoque au cours de quatre heures une chute des éosinophiles (en moyenne 50 %) et des lymphocytes (environ 39 %).

b)- Ensuite l'estimation de cette éosinopénie n'est absolument pas suffisante du fait de l'existence de facteurs extra-surrénaux impliqués dans le déterminisme des variations de l'éosinophilie sanguine. Spontanément, dans le sang, l'éosinophilie peut varier de plus ou moins 18 %.

Nous sommes donc amené à discuter la validité des épreuves éosinopéniques; c'est ce que fait LEROUX dans sa thèse de doctorat (45). Il écrit : "Qu'il s'agisse d'un test de Thorn clinique ou d'études pharmacodynamiques, la validité de ces épreuves éosinopéniques exige trois conditions:

- 1/ Il faut que l'éosinopénie soit réelle et que le taux soit significatif; cela nécessite une technique rigoureuse : une ponction veineuse, l'utilisation de diluants à base de propylène glycol, le mélange du sang et

du diluant dans un flacon et non dans une pipette, le compte d'un nombre suffisant d'éléments. Ces conditions étant satisfaites, les règles statistiques simples permettent une estimation de l'erreur inévitable, due à la répartition même des cellules dans la chambre de numération.

- 2/ Il faut que l'éosinopénie soit bien due au produit injecté et non à une variation spontanée au cours d'un cycle nycthémeral physiologique. Or il existe des variations physiologiques diurnes et des variations spontanées chez chaque sujet. Après étude une conclusion se dégage : la valeur incertaine des tests de Thorn effectués dans la matinée. Par contre, une épreuve avec injection unique d'ACTH pourra être effectuée, de façon valable, entre 14 et 18 heures à condition d'effectuer, au préalable, chez chacun des sujets testés, l'étude des variations spontanées intervenant dans la même période du jour.
- 3/ Il faut enfin supposer que l'éosinopénie est induite réellement et dans tous les cas par un mécanisme cortico-surrénal, ce qui est loin d'être prouvé."

A la suite de toutes ces critiques, parfaitement justifiées, on a été amené à modifier la technique du test de Thorn dit "simple".

III- Modification de la technique. La technique la plus rationnelle pour la réalisation du test de Thorn est la suivante :

a) On pratique au préalable le dosage des 17-cétostéroïdes et des 17-OH-corticoïdes dans les urines des 24 heures qui précèdent la mise en route du test. De plus, on détermine le taux de l'éosinophilie sanguine à jeun, en valeur absolue.

b) On met en route une perfusion veineuse de 500 cc de sérum glucosé isotonique dans laquelle on a dissous 25 U.I. d'ACTH.

c) On pratique ensuite trois numérations des éosinophiles à la quatrième, sixième et dixième heure; la durée de la perfusion étant exactement de 8 heures.

d) Enfin on récupère les urines des 24 heures englobant la perfusion et l'on y dose à nouveau les 17-cétostéroïdes et les 17-OH-corticoïdes.

Résultats : Une surrénale normale répond par une élaboration accrue de cortisol qui détermine :

- une éosinopénie (dont nous avons discuté la validité) : de 60 à 70 % à la quatrième heure; de 80 à 100 % à la sixième heure;
- une augmentation de 50 à 100 % des 17-céto urinaires;
- une augmentation de 100 % des 17-OH-CS et des corticoïdes à fonction réductrice.

Parallèlement, on constate à l'examen de la formule leucocytaire une diminution des lymphocytes et une augmentation des polynucléaires neutrophiles.

Cette méthode permet de juger la capacité réactionnelle du cortex surrénal. Elle est surtout employée chez l'adulte.

B/- Exploration dynamique de la cortico-surrénale chez l'enfant.

Chez l'enfant nous avons pratiqué une telle stimulation, en dosant uniquement l'élimination des stéroïdes, sans tenir compte de l'éosinopénie qui en découle. Nous l'avons appelée "Exploration dynamique de la cortico-surrénale".

Cette exploration se heurte chez l'enfant à plusieurs difficultés :

- a) La première est relative aux quantités faibles de 17-OH-corticoïdes et très faibles de 17-cétostéroïdes qui sont excrétés dans l'urine avant la puberté. Cela rend imprécis les valeurs de base dont les taux trouvés sont souvent de l'ordre de grandeur de l'erreur expérimentale.
- b) La deuxième difficulté provient des prélèvements urinaires qui ne sont pas toujours rigoureux chez le jeune enfant.
- c) La troisième est liée au fait qu'une perfusion intraveineuse n'est pas toujours facilement réalisable.

Ceci explique pourquoi les auteurs qui ont essayé de mettre au point un test de stimulation par l'ACTH chez l'enfant sont relativement peu nombreux. Toutefois certains y avaient pensé avant THORN. Nous allons étudier l'historique de l'exploration dynamique du cortex de l'enfant avant d'arriver à la technique qui, nous le pensons, semble devoir être définitive.

HISTORIQUE DE L'EXPLORATION DYNAMIQUE DU CORTEX

SURRENAL CHEZ L'ENFANT

Comme nous venons de le dire, peu nombreux sont les auteurs qui ont approfondi sérieusement ce sujet. Nous citerons les principaux travaux depuis 1950 à 1957. Cette bibliographie a déjà été étudiée en partie en 1956 par G. SUFRIN (66).

Suivant les auteurs, les stéroïdes ont été dosés dans les urines ou dans le plasma. Certains même ont dosé ces stéroïdes chez la mère avant, après l'accouchement et dans le sang du cordon. Dans l'historique nous ferons trois parties :

- 1) Auteurs ayant pratiqué des dosages urinaires.
- 2) Auteurs ayant pratiqué des dosages dans le plasma.
- 3) Travaux plus récents sur le passage placentaire des stéroïdes et sur le métabolisme des 17-OH-corticoïdes.

I- Auteurs ayant pratiqué des dosages urinaires.

a)- E. VENNING en 1950 (73) a pratiqué la première tentative de stimulation chez le nouveau-né. En 1949, l'auteur avait étudié l'élimination des gluco-corticoïdes chez le nouveau-né; en 1950, il étudie l'excrétion des corticoïdes et des 17-céto, la variation du rapport acide urique/créatinine, la chute des éosinophiles sanguins, après ACTH. Il avait démontré que l'ACTH administrée chez le nouveau-né déterminait une élévation des corticoïdes et des 17-céto ainsi qu'une chute des éosinophiles. La dose efficace minima étant de 5 à 7 mg. La surrénale d'un enfant de deux jours répondant moins que celle d'un enfant de neuf jours.

b)- FERRAZINI et coll. (21) en 1952 publient un test fonctionnel avec ACTH et l'étude des stéroïdes urinaires chez l'enfant. Ils écrivent : "Nous avons pratiqué chez 10 enfants normaux de 3 à 12 ans le test de 48 heures à l'ACTH qui comprend la numération des éosinophiles et la détermination des 17-cétostéroïdes et des corticoïdes dans l'urine des 24 heures avant et pendant les injections d'ACTH. L'augmentation (en %) de l'excrétion des 17-cétostéroïdes provoquée par l'ACTH a été chez l'enfant du même degré que celle observée chez l'adulte; on n'a pas constaté une influence de l'âge. Les faits permettent de conclure que la capacité de former des sté-

roïdes, excrétés dans les urines sous forme de 17-céto (fonction dite androgène), est déjà totalement développée dans la surrénale de l'enfant."

Les doses d'ACTH employées par ces auteurs étaient le premier jour de 45 U.I. d'ACTH en trois injections intramusculaires (25, 10, 10) et de 40 U.I. en quatre injections le deuxième jour. Chez l'enfant, les 17-céto augmentent de 78,3 %, les corticoïdes formaldéhydogènes de 258 %. Si sans stimulation, les 17-céto sont très bas chez l'enfant avant la puberté, par contre après stimulation l'augmentation est du même ordre de grandeur avant 8 ans ou entre 8 et 12 ans.

En fait ces auteurs pratiquaient une hydrolyse acide et non pas enzymatique. Or l'on sait aujourd'hui que la majeure partie des corticoïdes urinaires n'est libérée qu'après hydrolyse enzymatique.

c)- B. CARLETTI et A. de BARBIERI en 1953 (9) étudient l'action de l'ACTH dans les premiers mois de la vie (étude des 17-céto et des 11-oxy dans les urines; action sur la crase sanguine).

Ils administrent à un groupe de huit nourrissons de 1 à 20 mois 2 U.I. d'ACTH par kg de poids en deux injections pendant trois jours; ils dosent dans les urines les 17-cétostéroïdes et les corticoïdes et trouvent une augmentation de ces deux catégories de métabolites analogues à celle observée par les auteurs suisses. Ils considèrent que la cortico-surrénale est mature avant le temps appelé "Adrenarca". Les 17-céto exprimés en γ sont augmentés de plus de 37 % le premier jour, de plus de 70 % le deuxième jour, de plus de 64 % le troisième jour et de plus de 13 % 48 heures après l'ACTH.

d)- GOMIRATO-SANDRUCCI en 1953 (26) publie "L'influence de l'ACTH sur l'élimination des 11-oxycorticostéroïdes chez l'enfant". Chez 10 enfants de 2 ans 1/2 à 8 ans 1/2, il a administré pendant quatre jours 1 U.I. d'ACTH par kg le premier jour et 1 1/2 U.I. les trois jours suivants. Les résultats obtenus furent très irréguliers toujours pour les mêmes raisons techniques d'hydrolyse. En effet il note une augmentation de l'élimination soit modeste, soit de 2,5 à 5 fois supérieure au taux initial.

e)- M. SPRECHLER et J. VESTERDAL en 1953 (65) publient la réponse cortico-surrénalienne chez quinze enfants de 2 à 12 ans après administration de 24 U.I. d'ACTH en quatre injections. Tandis que par comparaison avec les résultats obtenus chez les adultes l'augmentation exprimée en pourcentage des corticoïdes est analogue, celle des 17-cétostéroïdes serait plus faible chez l'enfant. Ces auteurs ont étudié aussi la réponse du cortex après administration de cortisone et après administration d'acide ascorbique.

f)- BOGIN et coll. en 1955 (11) publie un article "Effect of corticotrophin on activity of adrenal cortex of newborn boys". Ils emploient pour la première fois une préparation d'ACTH retard. Ils écrivent : "L'activité du cortex surrénal de 23 garçons nouveaux-nés de 1 à 5 jours est étudiée après injection de corticotrophine. On recueille des échantillons d'urines pour dosage des 17-cétostéroïdes et du potassium, des échantillons

de sang pour dosage du potassium et du taux des protéines. Cinq nouveaux-nés à qui on n'administre pas de cortrophine sont pris comme témoins. Des tests ci-dessus, seule l'excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes présente une réponse positive après l'injection de cortrophine. Elle est obtenue chez 13 des 23 nouveaux-nés."

Les techniques de dosage sont :

- Technique de Zimmermann pour les 17-céto.
- Photomètre à flamme pour K.
- Hématocrite.

L'ACTH retard est injectée à 4 ou 8 unités.

Les résultats sont :

- potassium plasmatique sans valeur;
- variation des stéroïdes qui augmentent.

Cette augmentation des stéroïdes est d'autant plus importante à considérer que la chute de l'excrétion des 17-céto doit être considérée comme normale à cet âge et doit être attribuée probablement au fait que la source des 17-céto provient en partie de la mère.

g)- Les mêmes auteurs en 1957 (27) publient "Les effets de la corticotrophine sur l'activité du cortex surrénal de l'enfant du sexe masculin" et concluent : "L'activité de la cortico-surrénale de 29 garçons jusqu'à l'âge de 11 ans est étudiée après injection intramusculaire de corticotrophine, par le dosage de l'excrétion urinaire des 17-hydroxycorticoides et des 17-cétostéroïdes. On détermine aussi le taux du sodium et du potassium urinaire.

Vingt-quatre des vingt-neuf garçons montraient une réponse positive à la corticotrophine, comme l'indique l'augmentation d'au moins 50 % des 17-hydroxycorticostéroïdes et des 17-cétostéroïdes urinaires. Les cinq enfants, dont le cortex ne manifestait aucune réponse, étaient âgés de moins de trois mois. De plus la réponse est beaucoup plus élevée chez les enfants de plus de 10 mois que chez ceux de moins de 10 mois. Les résultats non conséquents étaient établis en rapport des excréctions du sodium et potassium urinaire après l'administration de corticotrophine."

Tous ces auteurs ont pratiqué :

- une stimulation du cortex surrénal du nouveau-né ou de l'enfant;
- une injection spécifique d'ACTH simple et même retard;
- le dosage de l'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoides.

De plus certains ont déterminé le taux de l'éosinopénie, ce qui actuellement a moins d'intérêt; d'autres ont étudié sans grands avantages le taux du potassium et du sodium urinaires.

Disons tout de suite que ces divers travaux, effectués dans des pays différents, avec des techniques de dosages souvent différentes, portent chaque fois sur de petites séries d'enfants.

Enfin, pour la détermination des 17-OH-corticoïdes, les premiers dosages employant une hydrolyse périmée, ont perdu, à cause de cela, une partie de leur intérêt.

Toutefois, de toute cette série de travaux, dont la primauté revient à E. VENNING, on conclue que la surrénale de l'enfant répond certainement à l'ACTH.

II- Auteurs ayant pratiqué des dosages sur le plasma.

Malgré la difficulté des prélèvements répétés (surtout chez le nourrisson), certains auteurs ont étudié :

- la stimulation du cortex surrénal chez le nouveau-né et l'enfant;
- l'injection spécifique d'ACTH simple et même retard;
- le dosage de l'élimination plasmatique des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxycorticoïdes.

a)- R. ELY et coll. en 1954, (18) ont publié "L'étude des 17-hydroxycorticostéroïdes. Evaluation chez l'enfant de la réponse test des 17-hydroxycorticostéroïdes après ACTH standard". Ils concluent : "La réponse test des 17-hydroxycorticostéroïdes à l'ACTH est décrite comme une mesure de la fonction cortico-surrénale. L'augmentation de la concentration plasmatique des 17-hydroxycorticostéroïdes est déterminée par l'injection intramusculaire de 25 U.I. d'ACTH. Les limites de ce test sont discutés et sont comparés à d'autres tests de la fonction cortico-surrénale. Il n'y a pas de corrélations entre l'importance de l'élévation des stéroïdes et l'éosinopénie dans cette réponse à l'ACTH.

Tout ceci suggère que l'éosinopénie causée par l'ACTH n'est pas obtenue par l'élévation dans la circulation de la concentration des 17-hydroxycorticostéroïdes. Bien que ce test n'ait pas été pratiqué en modifiant la dose d'ACTH, ou la voie d'administration, la mesure directe dans la circulation des 17-hydroxycorticostéroïdes représente probablement l'approche la plus pratique de l'évaluation de la réponse du cortex surrénal."

Ces auteurs utilisèrent la technique de Nelson et Samuel pour évaluer le taux des 17-OH-corticoïdes sanguins sur un ensemble de 80 enfants de 2 à 16 ans. La prise de sang était faite deux heures après une administration intramusculaire d'ACTH. Pour un groupe de 40 enfants, le taux moyen était de 12 $\mu\text{g}/100$ cc de plasma (les valeurs individuelles allant de 0 à 28,7 $\mu\text{g}/100$ cc). Après ACTH, les taux s'élevaient à 29,8 $\mu\text{g}/100$ cc (par suite des réponses excessives ou très basses de certains sujets; la déviation standard était de plus ou moins 11 $\mu\text{g}/100$ cc). Malheureusement la stimulation avec 25 U.I. n'était pas maximale puisque des valeurs plus fortes étaient trouvées avec 100 U.I.

Chez certains enfants, un deuxième test pratiqué après une première réponse insuffisante, donnait une augmentation des 17-OH sériques nettement positive. Dans l'ensemble, les résultats étaient très variables. Notant toutefois les réponses faibles des enfants présentant cliniquement des signes d'insuffisance surrénale, les auteurs concluent que le test est valable pour faire le diagnostic de l'insuffisance surrénale chez l'enfant. De toute manière ces travaux n'ont porté que sur les 17-OH-CS.

b)- En 1956, sous la directive de GARDNER, a paru un symposium intitulé "Adrenal function in infants and children" (25). En dépouillant ce travail, nous avons trouvé un article nous intéressant, celui de KLEIN et ROVNANEK "ACTH response in newborn infants" dont voici la conclusion :

"Nous avons présenté une méthode pour évaluer un aspect de la fonction cortico-surrénale et nous avons comparé les résultats obtenus par cette méthode chez des adultes et des enfants avec ceux obtenus chez les nouveaux-nés. Deux heures après l'injection intraveineuse de larges doses d'ACTH, le nouveau-né obtient habituellement une augmentation du taux des corticoïdes circulant librement comme le font l'enfant plus âgé ou l'adulte. Ceci n'est pas absolu et quelques enfants ne réagissent pas apparemment à l'ACTH au même moment.

Douze nouveaux-nés étudiés avaient augmenté les taux de corticoïdes libres dans leur sérum après un stress non expérimental. Nous ne savons pas si le nouveau-né a besoin d'hormone cortico-surrénale exogène quand il est dans une période de stress."

En conclusion, nous pouvons dire que les prélèvements plasmatiques sont plus difficilement réalisables que les prélèvements urinaires. De plus, la concentration plasmatique reflète le taux de "décharge" mais aussi le taux de déplacement des stéroïdes.

La plupart des auteurs pensent que le plus direct de tous les tests est la réponse urinaire après stimulation par l'ACTH. Nous reviendrons sur cette notion importante mais auparavant nous désirons étudier deux travaux plus récents, sortant un peu des limites de notre sujet, mais qui nous paraissent intéressants et instructifs.

III- Travaux plus récents.

Un premier travail a été effectué sur le passage placentaire des 17-OH-corticoïdes et leurs concentrations dans le sang de la mère de l'enfant et dans le cordon.

Un deuxième étudie les 17-OH-corticoïdes plasmatiques et urinaires en pratique pédiatrique.

a)- MIGEON et coll. en mai 1956 (49) ont écrit : "Passage placentaire des 17-OH-CS. Comparaison du taux plasmatique chez la mère et le fœtus; effet de l'administration d'ACTH et d'hydrocortisone." Il résulte

de cet article qu'au moment de la délivrance vaginale le travail augmente le taux plasmatique maternel des 17-OH-CS par rapport à la valeur, déjà élevée, trouvée chez la femme enceinte à terme. De plus la délivrance elle-même aurait tendance à accroître ce taux. Dans les cas d'accouchements normaux, les concentrations des 17-OH-CS dans le plasma du cordon sont approximativement la moitié ou le cinquième des concentrations plasmatiques de la mère. Ces auteurs ont même pratiqué l'administration intraveineuse de Composé F à des mères étant sur le point de subir une césarienne; ils ont ainsi démontré que près de la fin de la gestation, ce stéroïde traverse la barrière placentaire dans une proportion définie par le taux de la concentration dans le plasma maternel. On a suggéré depuis lors qu'à terme les 17-OH-CS ne sont ni produits par la cortico-surrénale du fœtus, ni par le côté fœtal du placenta mais que la biosynthèse de cette hormone se fait dans la cortico-surrénale maternelle et dans le côté maternel du placenta.

b)- J. BERTRAND en 1957 (8) étudie "Les dosages des 17-hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques et urinaires en pratique pédiatrique". D'après lui, dans le foie, chaque ondée sanguine perd 7 % de cortisol avec transformation de la forme libre en forme conjuguée. Dans certaines atteintes fonctionnelles hépatiques, il peut y avoir un ralentissement de cette transformation. Un taux élevé de corticoïdes plasmatiques peut donc être lié à une hypersécrétion surrénale ou à une altération des fonctions hépatiques de dégradation. Dans l'élimination urinaire, les formes dérivées représenteraient 50 à 70 % de l'excrétion totale. C'est ainsi que dans les urines on aurait 4 à 5 % de cortisol libre, 50 à 70 % de formes conjuguées et 25 % de corticoïdes inextraits. Il faut noter en plus que 5 à 10 % des 17-OH-CS sont excrétés sous forme de 17-cétostéroïdes.

Après une injection d'une certaine quantité de cortisol, une bonne partie quitte le plasma en 60 à 90 minutes; en 48 heures la quasi totalité est excrétée. Les diverses étapes se font en 3 h 30 avec un délai plus court chez l'enfant. Il existerait des variations journalières du taux des 17-OH-CS.

Cet auteur étudie ensuite le test à l'ACTH sans apporter de notions nouvelles. Par contre, il insiste une fois de plus sur l'importance du catabolisme intra-hépatique, qui, pour lui, est le deuxième facteur primordial réglant le taux plasmatique des corticoïdes. Pour apprécier ce facteur, il effectue une charge en corticoïdes exogènes.

Les 17-OH-CS peuvent varier sous l'influence de facteurs extrinsèques : adrénaline, insuline, cortisone et delta-cortisone, histamine, acide ascorbique, et certains dérivés salicylés. Plus intéressantes sont les variations diurnes : éliminations urinaires maxima à 6 h du matin, puis légère diminution de 8 à 24 h, puis rapide ascension entre 2 et 6 h du matin.

Chez l'enfant, la courbe de dégradation des 17-OH-CS serait plus rapide, la surrénale de l'enfant répondrait plus vivement à l'ACTH que celle de l'adulte.

En fait l'auteur insiste sur le catabolisme intra-hépatique et sa publication ne comporte aucune statistique personnelle.

En conclusion, nous avons volontairement dissocié les travaux portant sur des dosages urinaires de ceux portant sur des dosages plasmatiques. Depuis de nombreuses années, on pratique à la Clinique de Puériculture des dosages urinaires préférant recueillir les hormones à leur point de chute terminal plutôt que lors de leurs déplacements où elles sont sujettes à l'influence de nombreux facteurs intermédiaires.

Nous étudierons maintenant l'exploration dynamique du cortex chez l'enfant telle que nous la pratiquons avec de l'ACTH simple ou retard, commercialisé par les Laboratoires de l'Endopancrine sous le nom de "Cortrophine".

"C O R T R O P H I N E"

Qu'il s'agisse d'A.C.T.H. ordinaire ou retard dans toutes les explorations dynamiques du cortex surrénal chez l'enfant, nous avons utilisé de la "Cortrophine".

La Cortrophine est l'appellation commerciale de la corticotrophine hypophysaire fabriquée par les Laboratoires de l'Endopancrine.

Elle est isolée à partir d'hypophyses de porcs.

Elle existe sous deux formes :

- ACTH, "Cortrophine" qui est l'ACTH ordinaire que nous n'utilisons plus actuellement;
- et ACTH retard ou "Cortrophine-retard" obtenue par l'addition à l'ACTH d'un sel de zinc déterminant la formation d'une suspension complexe lors du mélange avec une solution-tampon spéciale rigoureusement adaptée à chaque lot de fabrication.

La cortrophine-retard est dénuée de toxicité et son injection intra-musculaire est indolore.

La prolongation de l'action entraîne une meilleure utilisation de l'hormone et permet ainsi une diminution importante des doses classiques employées avec l'ACTH simple non retard.

Nous remercions les LABORATOIRES DE L'ENDOPANCINE (PARIS) (thérapeutique hormonale et opothérapie) de nous avoir fourni gracieusement leur "Cortrophine".

EXPLORATION DYNAMIQUE DU CORTEX SURRENAL CHEZ L'ENFANT

Nous arrivons enfin aux travaux pratiqués à la Clinique de Puériculture du Professeur LELONG, avec l'aide du Laboratoire d'Hormonologie du Professeur JAYLE.

La valeur d'une telle recherche est indiscutable :

- plusieurs années de travail avec la même équipe;
- dosages identiques;
- prélèvements toujours urinaires;
- statistique importante.

Nous reprendrons ici, chronologiquement, l'évolution des recherches avec leurs hésitations et les conclusions qui ont pu en être tirées.

Nous avons déjà vu que se basant sur 734 cas, l'élimination de base des stéroïdes urinaires avait été une fois pour toutes déterminée en employant comme techniques de dosage celle de SILBER et PORTER et celle de ZIMMERMANN.

Nous avons étudié à part ces techniques de dosage : pour les 17-OH-corticoïdes, il y a peu de différence entre la méthode de Reddy et celle de Silber et Porter; toutefois cette dernière technique est plus précise et dose surtout les 17-21-dihydroxy-20-cétostéroïdes.

Enfin, nous voulons nous efforcer de mettre au point une méthode permettant d'obtenir une stimulation maximale de la cortico-surrénale. Dans les étapes successives de cette réalisation, nous chercherons le meilleur mode de correction des résultats pour éliminer, dans la mesure du possible, les pertes d'urines souvent inévitables chez l'enfant.

Les enfants étudiés étaient soit hospitalisés pour affections bénignes diverses, soit amenés à la consultation externe; tous étaient exempts d'affections endocriniennes.

Avant d'arriver au test d'exploration qui jusqu'à nouvel ordre semble définitif, on étudiera les premiers travaux qui ont permis de progresser vers la conception actuelle de ce test.

I- PREMIERS TRAVAUX.

Nous tâcherons d'être brief - la plus grande partie des résultats ayant été publiés en juillet 1957 (40).

On a utilisé d'abord l'ACTH ordinaire puis l'ACTH retard.

1/ Exploration par l'ACTH ordinaire (cortrophine)

Cette exploration a été pratiquée chez 23 enfants, mais les doses étant assez faibles, on a été amené à pratiquer cette stimulation sur une nouvelle série de 19 enfants.

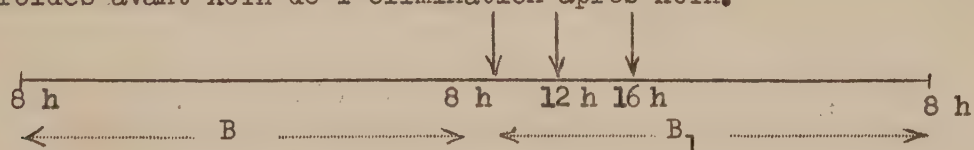
a) 23 enfants de 2 à 15 ans ont été stimulés avec de l'ACTH ordinaire à action rapide :

- Doses d'ACTH :

- de 2 à 5 ans = 50 U.I. en 2 injections I.M. à 8 et 12 h.
- de 5 à 10 ans = 120 U.I. en 3 injections I.M. espacées de 4 h.
- de 10 à 15 ans = 150 U.I. en 3 injections I.M. espacées de 4 h.

- Recueil des urines : la veille du test, on recueillera la totalité des urines de 24 h. pour déterminer l'élimination de base; le jour du test, recueil identique des urines de 24 h; dosage dans ces urines des 17-céto et des 17-OH-CS.

Dans le tableau suivant nous donnons uniquement les chiffres d'augmentation globale en 24 h calculés en retranchant l'élimination de base des stéroïdes avant ACTH de l'élimination après ACTH.



Augmentation globale en mg/24 h.

Ages	Doses	17-céto	17-OH-CS
2 à 5 ans (5 cas)	25 U.I. x 2	+ 0,39	+ 0,85
5 à 10 ans (9 cas)	40 U.I. x 3	+ 0,31	+ 3,5
10 à 15 ans (9 cas)	50 U.I. x 3	+ 1,7	+ 4,5

- Les réponses chez les enfants de 2 à 4 ans sont très faibles; de 5 à 10 ans, l'augmentation des 17-céto est irrégulière, celle des 17-OH-CS est plus nette; au-dessus de 10 ans, l'amplitude devient nettement plus forte et dans tous les cas elle est positive. En fait, les résultats étaient médiocres; il fallait orienter les essais vers une diffusion plus grande de l'ACTH, et modifier la quantité (dose selon l'âge) ainsi que le nombre d'injections.

b) C'est ce qui a été fait chez 19 enfants de 2 à 15 ans, 9 garçons et 10 filles.

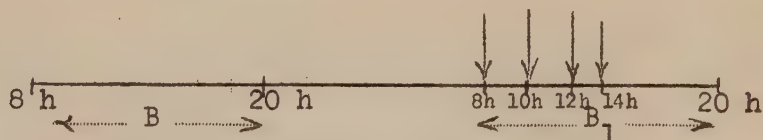
- Doses d'ACTH :

- de 2 à 5 ans = 80 U.I. en tout, en 4 injections I.M. de 20 U.I. chacune, à 8 h, 10 h, 12 h et 14 h.

- de 5 à 15 ans = 100 U.I. en tout, en 4 injections I.M. de 25 U.I. chacune, aux mêmes heures.

- Recueil des urines : on a recueilli que les urines de 12 heures; pendant les douze heures de jour la veille du test et pendant les 12 heures qui suivent la première injection (en jetant entre temps les urines de la nuit).

- Les résultats obtenus avec cette nouvelle modalité du test, où l'on avait augmenté le nombre d'injections et la dose totale d'ACTH (de 2 à 5 ans) étaient beaucoup plus encourageants. Dans tous les cas, la réponse était positive, tant pour les 17-cétostéroïdes que pour les 17-OH-corticoïdes, quel que soit l'âge de l'enfant. La progression de la réponse est également satisfaisante et on a l'impression que la réponse enregistrée est statistiquement proportionnelle à la capacité fonctionnelle de la cortico-surrénale.



Augmentation globale en mg/24 h.

Âges	Doses	17-céto	17-OH-CS
2 à 5 ans (5 cas)	20 U.I. x 4	+ 0,35	+ 1,90
5 à 10 ans (6 cas)	25 U.I. x 4	+ 0,65	+ 4,80
10 à 15 ans (8 cas)	25 U.I. x 4	+ 1,20	+ 6,50

Toutefois pour obtenir un effet plus prolongé, en limitant le nombre des injections, on a continué les recherches en utilisant la préparation d'ACTH-zinc d'Organon-Endopancrine (ou Cortrophine-retard); on a essayé d'obtenir, si possible, une stimulation maximale.

2/ Exploration par l'ACTH-retard (Cortrophine-retard)

On a étudié trois séries d'enfants, la première après une seule injection d'ACTH-retard, les deux autres après deux injections d'ACTH-retard. Dans la dernière série, on a recueilli les urines toutes les 12 heures.

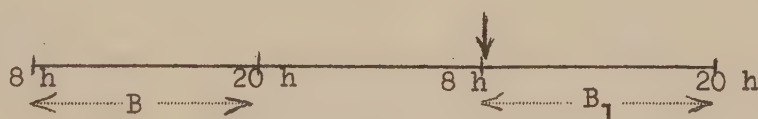
a) Chez 16 enfants de 2 à 15 ans, 9 garçons et 7 filles, on stimule le cortex avec une injection d'ACTH-retard.

- Doses d'ACTH :

- de 2 à 5 ans = 20 U.I. retard en 1 injection I.M.
- de 5 à 10 ans = 30 U.I. retard en 1 injection I.M.
- de 10 à 15 ans = 40 U.I. retard en 1 injection I.M.

L'injection est pratiquée dans la fesse à 8 h du matin le jour du test.

- Recueil des urines : comme précédemment, on a recueilli deux fois douze heures d'urines de 8 à 20 h, en jetant entre temps les urines de la nuit.



Augmentation globale en mg/24 h.

Ages	Doses	17-céto	17-OH-CS
2 à 5 ans (2 cas)	20 U.I.	+ 1	+ 6,4
5 à 10 ans (8 cas)	40 U.I.	+ 1,25	+ 7,75
10 à 15 ans (6 cas)	40 U.I.	+ 2,03	+ 13,5

- Les résultats obtenus étaient beaucoup plus nets; on a pu comparer l'augmentation absolue des 17-céto et des 17-OH-CS durant le test des quatre injections et le test avec la cortrophine-retard. Les chiffres avec cette dernière méthode étaient nettement plus importants, presque triplés jusqu'à 5 ans, doublés de 5 à 15 ans.

Toutefois, en raison des divergences individuelles que l'on constate avec cette dernière méthode (test de 12 h. après injection d'ACTH-retard), et aussi en tenant compte de résultats obtenus dans un travail parallèle réalisé chez l'adulte, il semblait ressortir qu'avec une seule injection d'ACTH-retard la stimulation maximale de la cortico-surrénale n'était pas encore atteinte.

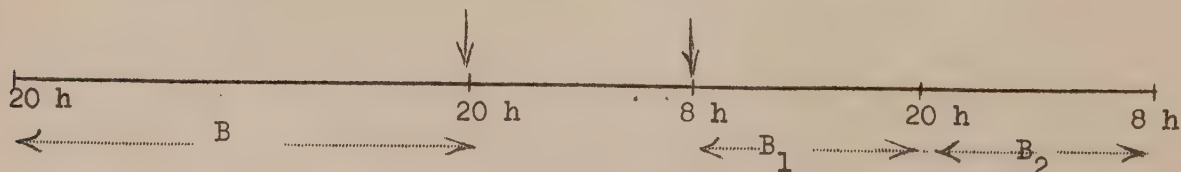
b) Chez 58 enfants de 2 mois à 16 ans, on a ensuite pratiqué deux injections d'ACTH-retard à 12 heures d'intervalle.

- Doses d'ACTH

- de 2 mois à 2 ans = 40 U.I. (soit 20 U.I. x 2) en I.M.;
- de 2 ans à 16 ans = 80 U.I. (soit 40 U.I. x 2) en I.M.;

- Recueil des urines : les urines ont été recueillies à nouveau pendant les 24 heures qui précédaient la première injection et les 24 heures qui suivaient la seconde injection, le plus souvent en faisant deux tranches de 12 heures. Il est à noter qu'à partir de ce moment-là, pour le dosage des 17-OH-corticoïdes, on a substitué à la technique de Reddy la méthode de Silber et Porter dont les résultats seraient plus conformes à la réalité et spécifiques des 17-21-dihydroxy-20-cétostéroïdes.

- Les réponses étaient positives dans la totalité des 58 cas étudiés. Pour les deux catégories de métabolites, l'augmentation moyenne en valeur absolue par 24 heures était un peu plus élevée pour chaque groupe d'enfants (en tenant compte que dans l'essai précédent on avait recueilli des urines de 12 heures). En outre, pour un même groupe d'enfants, l'homogénéité des résultats était un peu plus satisfaisante, spécialement en ce qui concerne les 17-OH-corticoïdes, mais ce n'était pas parfait.



Augmentation globale en mg/24 h.

Ages	Doses	17-céto	17-OH-CS
2 mois à 2 ans (17 cas)	20 U.I. x 2	+ 1	+ 5
2 ans à 8 ans (19 cas)	40 U.I. x 2	+ 2,5	+ 13,8
8 ans à 12 ans (11 cas)	40 U.I. x 2	+ 4	+ 20
12 à 16 ans			
- 6 cas, garçons pubères.	40 U.I. x 2	+ 4,8	+ 19,6
- 1 cas, fille non pubère	40 U.I. x 2	+ 4,7	+ 14,8
- 4 cas, filles pubères	40 U.I. x 2	+ 6,9	+ 23,6

Dès cette série, on a pensé à étudier les variations du taux des 17-OH-CS et des 17-céto avant et après la puberté, en étudiant séparément, à partir de 12 ans, les éliminations des garçons et des filles. Nous reviendrons ultérieurement sur cette question lorsque nous aurons plus d'éléments de discussion.

De toute manière, au cours de ce test, il était important de préciser, par rapport aux deux injections d'ACTH-retard à 12 heures de distance, le moment où la cortico-surrénale répond d'une façon maximale. Pour cela, après la première injection de cortrophine-retard, il faut prélever les urines de douze heures en douze heures et étudier dans quel prélèvement les taux d'élimination sont les plus élevés.

c) Deux injections d'ACTH-retard avec recueil des urines toutes les 12 heures ont été pratiquées chez 33 enfants

- Doses d'ACTH : Les doses d'ACTH étaient identiques à celles de la série précédente.

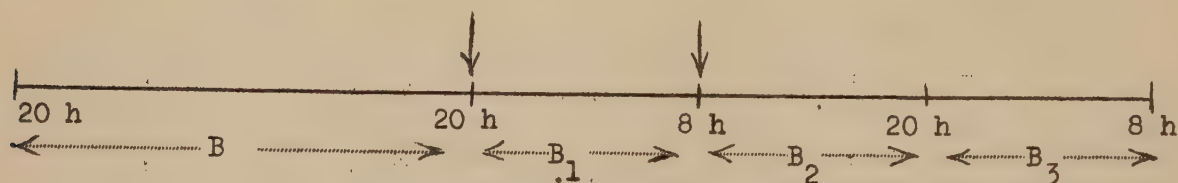
- Recueil des urines : Elles ont toujours été recueillies 24 heures avant la première injection pour avoir le taux d'élimination de base. Après la première injection, elles ont été recueillies en trois tranches successives de 12 heures dans trois bocal appelés B₁, B₂, B₃.

- On a constaté les faits suivants :

1/ pour les 17-OH-corticoïdes, le taux trouvé après la première injection d'ACTH est dans tous les cas inférieur à celui obtenu après la deuxième injection; douze fois sur trente-trois, c'est sur le deuxième prélèvement d'urines que l'on trouve la valeur la plus élevée, alors que dans les 21 autres cas, ce taux maximum se situe au troisième prélèvement.

2/ Pour les 17-cétostéroïdes, c'est également dans le troisième prélèvement urinaire que l'on trouve l'augmentation maxima vingt-cinq fois sur trente-trois, alors que sept fois seulement elle se situe dans le deuxième et une fois dans le premier prélèvement.

Enfin on a additionné le taux moyen des stéroïdes dans les bœaux B2 et B3 (taux d'élimination échelonné sur 24 h après stimulation) et obtenu l'augmentation moyenne en 24 h en retranchant l'élimination de base, comme dans les essais précédents.



Augmentation globale en mg/24 h.

Ages	Doses	17-céto	17-OH-CS
2 mois à 2 ans (13 cas)	20 U.I. x 2	+ 1,3	+ 5,5
2 ans à 8 ans $\frac{1}{2}$ (12 cas)	40 U.I. x 2	+ 2,47	+ 13,6
10 ans à 15 ans (8 cas)	40 U.I. x 2	+ 5,7	+ 19,8

Les résultats ci-dessus sont comparables à ceux obtenus précédemment avec la même méthode.

On s'est ensuite demandé si l'injection intramusculaire dans le quart supéro-externe de la fesse était correcte. En effet, dans une étude menée chez l'adulte, il avait été constaté que dans certains cas, en particulier chez les obèses, la résorption de l'ACTH administrée dans la fesse était irrégulière. C'est pour cela que l'on a pratiqué quelques tests de stimulation en faisant une injection d'ACTH-retard dans le biceps.

- d) Injection de l'ACTH-retard dans le biceps. Cette injection a été pratiquée chez 25 enfants, la dose totale d'hormone stimulante restant inchangée; le recueil des urines étant de même identique à celui des tests précédents.

En comparant les résultats obtenus avec ceux des séries précédentes, on peut conclure qu'il y a peu de différence chez les enfants de 2 mois à 2 ans en ce qui concerne l'augmentation par 24 heures des 17-céto et des 17-OH-CS mais que les réponses sont significativement supérieures pour les groupes d'enfants plus âgés. Proportionnellement, il y a peu de changement dans cette augmentation peu importante.

Augmentation globale en mg/24 h.

Ages	Doses	17-céto	17-OH-CS
2 mois à 2 ans (6 cas)	20 U.I. ^B x 2	+ 1,23	+ 5
2 ans à 8 ans (8 cas)	40 U.I. ^B x 2 ou 40 U.I. ^B + 40 U.I. ^F	+ 3,4	+ 17,5
8 ans à 12 ans (7 cas)	40 U.I. ^B x 2	+ 6,6	+ 23,3
12 ans à 16 ans (4 cas)	40 U.I. ^B x 2 ou 40 U.I. ^B + 40 U.I. ^F	+ 7,5	+ 26,7

(F = fesse; B = biceps).

Malgré le nombre réduit d'observations (28), où l'injection intramusculaire a été effectuée dans le biceps, on pense qu'avec l'injection intramusculaire dans la fesse les résultats sont homogènes et que l'on peut conseiller ce mode d'administration dans l'état actuel de nos recherches.

Il ne semble pas qu'il y ait un intérêt marqué, comme c'est le cas chez l'adulte, à pratiquer des injections intramusculaires dans le biceps; cette voie d'administration est seulement conseillée chez les enfants obèses.

En conclusion, avec l'ACTH-retard (cortrophine-retard), on a d'abord injecté une dose unique relativement faible; surtout on a recueilli les urines dans les 12 heures suivant l'injection et la réponse ne semblait pas maximale. Ensuite, on a injecté une dose plus élevée, en deux fois à douze heures d'intervalle, les urines étant recueillies pendant les 24 heures qui suivaient la deuxième injection. La réponse, dans tous les cas, était plus nette et surtout plus cohérente. Ceci a permis de réaliser les tableaux suivants indiquant les valeurs normales des stéroïdes urinaires chez l'enfant avec leur élimination de base, leur augmentation après ACTH. Ensuite nous avons voulu simplifier la méthode d'exploration dynamique du cortex surrénal. C'est ce que nous étudierons dans le paragraphe suivant.

VALEURS NORMALES DES STEROIDES URINAIRES CHEZ L'ENFANT

(Eliminations de base; Augmentation après ACTH - Valeurs moyennes et Ecart)

A G E	Créatinine (gr/24 h.)	17-Cétostéroïdes (mg/24 h.)		17-OH Corticoïdes (mg/24 h.)		Volume urinaire (l/24 h.)
		Eliminations de base	Augmenta- tion après ACTH	Eliminations de base	Augmenta- tion après ACTH	
G A R C O N S et F I L L E S de 0 à 9 A N S						
0-6 mois	0,05 (0,02 - 0,16)	0,33 (0,2 - 0,7)	{ + 1 (0,5-2,35)	0,44 (0,2 - 0,7)	{ + 5 (3 - 6,9)	0,190 (115-310)
12 mois	0,07 (0,02 - 0,16)	0,27 (0,15-0,65)		0,68 (0,4 - 1,2)		0,200 (150-360)
2 ans	0,12 (0,04 - 0,2)	0,4 (0,2 - 0,75)		0,91 (0,5 - 1,6)		0,460 (200-600)
3 ans	0,15 (0,07 - 0,25)	0,4 (0,2 - 0,8)	{ + 2,5 (0,4-3,6)	1,2 (0,5 - 1,75)	{ + 13,8 (9,6 - 17)	0,300 (135-400)
4 ans	0,25 (0,11 - 0,36)	0,6 (0,3 - 0,9)		1,1 (0,5 - 1,85)		0,415 (220-650)
5 ans	0,31 (0,15 - 0,43)	0,9 (0,5 - 1,2)		1,6 (0,6 - 2,25)		0,530 (300-700)
6 ans	0,35 (0,18 - 0,56)	1 (0,6 - 1,6)		1,9 (0,8 - 2,7)		0,580 (250-750)
7 ans	0,47 (0,25 - 0,65)	1,2 (0,7 - 1,8)		2 (1,95-2,9)		0,665 (340-890)
8 ans	0,52 (0,33 - 0,7)	1,4 (0,7 - 2,6)		2,4 (1 - 4)		0,735 (400-910)
9 ans	0,57 (0,36 - 0,8)	1,6 (0,7 - 3)		2,5 (1 - 4,2)		0,715 (460-1,120)

VALEURS NORMALES DES STEROIDES URINAIRES CHEZ L'ENFANT

(Eliminations de base; Augmentation après ACTH - Valeurs moyennes et Ecart)

A G E	Créatinine (gr/24 h.)	17-Cétostéroïdes (mg/24 h.)		17-OH Corticoïdes (mg/24 h.)		Volume urinaire (l/24 h.)
		Eliminations de base	Augmenta- tion après ACTH	Eliminations de base	Augmenta- tion après ACTH	
G A R C O N S de 10 à 19 A N S						
10 ans	0,63 (0,43 - 0,95)	2,3 (1,2 - 3,5)	+ 4 (2 - 6)	2,8 (1,5 - 4,7)	+ 20 (16 - 23)	0,970 (490 - 1,180)
11 ans	0,73 (0,48 - 0,99)	2,7 (1,6 - 4,1)		3,1 (1,9 - 5,25)		0,900 (610 - 1,200)
12 ans	0,85 (0,55 - 1,1)	3,6 (1,7 - 6,2)		3,6 (1,85 - 5,8)		1,060 (680 - 1,300)
13 ans	0,90 (0,63 - 1,2)	4,2 (1,9 - 6,9)	+ 4,8 (5 - 11)	3,9 (2,1 - 6,7)	+ 19 (16 - 27)	1,060 (670 - 1,500)
14 ans	0,96 (0,66 - 1,3)	4,2 (2,5 - 8,7)		3,9 (2,1 - 6,5)		1,090 (700 - 1,470)
15 ans	1,03 (0,70 - 1,43)	4,6 (2,7 - 8,3)		4,2 (3,6 - 4,7)		0,850 (720 - 925)
16 ans	1,06 (0,77 - 1,76)	6,8 (4,1 - 11,4)		4,5 (2,5 - 6,6)		0,920 (640 - 1,260)
17-18 19 ans	1,30 (0,80 - 1,72)	7,6 (4,8 - 12,5)				1,095 (750 - 1,620)

VALEURS NORMALES DES STEROIDES URINAIRES CHEZ L'ENFANT

(Eliminations de base; Augmentation après ACTH - Valeurs moyennes et Ecart)

A G E	Créatinine (gr/24 h.)	17-Cétostéroïdes (mg/24 h.)		17-OH Corticoïdes (mg/24 h.)		Volume urinaire (l/24 h.)
		Eliminations de base	Augmenta- tion après ACTH	Eliminations de base	Augmenta- tion après ACTH	
F I L L E S de 10 à 18 ANS						
10 ans	0,65 (0,46 - 0,90)	2,3 (1,1 - 3,2)	{ + 4 (2 - 6)	2,9 (1,7 - 3,6)	{ + 20 (16 - 23)	0,755 (500 - 1,100)
11 ans	0,65 (0,50 - 0,95)	2,4 (1,3 - 3,1)		2,9 (2,6 - 3,2)		0,785 (600 - 1,200)
12 ans	0,75 (0,48 - 1,04)	4,2 (1,6 - 6,2)		3,6 (2,3 - 5,2)		0,880 (540 - 1,270)
13 ans	0,85 (0,55 - 1,3)	4,4 (1,6 - 9,6)	{ + 6,9 (6 - 13)	3,6 (2,2 - 5)	{ + 23,6 (19 - 27)	0,955 (650 - 1,390)
14 ans	0,85 (0,61 - 1,38)	4,6 (2,2 - 9,8)		3,7 (3,1 - 4,6)		0,980 (680 - 1,490)
15 ans	0,89 (0,65 - 1,45)	4,7 (2,9 - 10,4)		4,2 (3 - 5,4)		0,980 (690 - 1,240)
16 ans	0,94 (0,70 - 1,50)	6,1 (2,6 - 11)		4 (3 - 4,9)		0,780 (630 - 950)
17-18 ans	0,98	6,3 (4,2 - 11)				1,150 (800 - 1,320)

II- TECHNIQUE ACTUELLE.

Sachant par les dosages effectués jusque là que l'élimination maximale ne se situe jamais pendant les douze premières heures, pour simplifier la méthode à partir de septembre 1957, on a adopté une technique plus simple : injection d'ACTH en une seule fois et recueil des urines 8 heures après.

A- Nous avons pratiqué ce test chez 47 enfants dissociant 35 enfants non pubères de 12 pubères.

1/ Dose d'ACTH.

On a injecté comme précédemment une même dose globale d'ACTH-retard, soit :

- jusqu'à 2 ans : 40 U.I. en une injection I.M.;

- au-dessus de 2 ans : 80 U.I. en une injection I.M.

L'injection se pratiquait dans le quart supéro-externe de la fesse.

2/ Recueil des urines.

On pratique toujours le prélèvement des urines 24 heures avant l'injection pour avoir le taux de l'élimination de base individuelle. Par contre, le prélèvement après la stimulation débute 8 heures après l'injection, en jetant les urines des 8 premières heures et en prélevant pendant 24 heures les urines de la 8ème à la 32ème heure.

Cette méthode a l'avantage d'être plus simple que celle avec deux injections et avec recueil des urines douze heures après.

3/ Résultats.

Les résultats obtenus sont homogènes et se rapprochent très près de l'augmentation obtenue avec deux injections; de toute manière ils rentrent, pour la plupart, dans les écarts des tableaux précédents. Nous étudierons à part l'augmentation globale en mg par 24 heures des enfants non pubères et des enfants pubères. Au cours de cet exposé, nous définirons les critères de puberté que nous avons utilisés.

1)- Enfants non pubères.

a) Jusqu'à 2 ans (5 cas) l'augmentation globale est :

- pour les 17-céto de + 0,80 mg ce qui est légèrement faible, la valeur moyenne trouvée avec deux injections étant de 1 mg, mais l'écart admis peut atteindre 0,50 mg.

- pour les 17-OH-CS de + 6,5 mg ce qui est légèrement fort, la valeur moyenne trouvée avec deux injections étant de 5 mg, mais l'écart admis peut atteindre 6,9 mg.

b) De 2 à 9 ans (13 cas) l'augmentation globale est la suivante :

- pour les 17-céto de + 2,3 mg ce qui est presque identique aux chiffres, obtenus avec deux injections qui sont de + 2,5 mg avec écarts entre 0,4 et 3,6 mg.

- pour les 17-OH-CS de + 19,2 mg : cette réponse est assez élevée et dépasse de 2,2 mg l'écart maximum du test avec deux injections, le taux moyen jusque là trouvé étant de 13,8 mg. Cette réponse plus élevée semble liée aux taux des trois derniers enfants de cette série, âgés de 8 ans et qui ont une augmentation globale assez élevée des 17-OH-CS (26 mg à 29 mg). Cette augmentation est nettement plus forte que celle des enfants qui les précèdent. Cela pourrait reposer le problème d'une puberté surrénalienne; mais les 17-céto ne sont pas augmentés et de plus on ne retrouve pas cette augmentation chez les enfants de 9 ans (sauf 1) ce qui enlève beaucoup de valeur à cette hypothèse.

c) De 9 à 15 ans, chez des enfants non pubères des deux sexes (17 cas), l'augmentation globale en mg/24 h est la suivante :

- pour les 17-céto de + 5,5 mg ce qui est un peu élevé mais rentre largement dans l'écart maximum de 6 mg avec la technique des deux injections.

- pour les 17-OH-CS de + 22,8 mg ce qui est aussi un peu fort mais très près du chiffre trouvé avec deux injections (20 mg).

Par conséquent, chez les enfants non pubères la stimulation est aussi et presque plus efficace après une seule injection d'ACTH qu'après deux injections d'ACTH. Dans le tableau suivant nous exposons tous les résultats des tests pratiqués sur ces 35 enfants; chaque partie de tableau comprend aussi bien pour les 17-cétostéroïdes que pour les 17-OH-corticoïdes le taux, en mg/24 h, avant ACTH, le taux après ACTH et par soustraction l'augmentation globale en 24 heures. Pour chaque catégorie d'enfants, nous avons calculé la moyenne de ces résultats.

2)- Enfants pubères.

On avait déjà soulevé le problème de l'influence de la puberté dans l'élimination des stéroïdes, mais nous n'avions pas suffisamment de données pour conclure.

Nous avons donc étudié la stimulation par l'ACTH des stéroïdes chez 12 jeunes gens pubères (6 garçons et 6 filles).

Les critères de la puberté se rapprochent des critères du développement sexuel (44) :

- chez le garçon en plus des caractères sexuels secondaires, on s'est basé sur la pilosité pubienne et axillaire, sur les dimensions de la verge et le volume des testicules.

Noms	Ages	ACTH	17-céto-mg/24 h			17-OH-CS-mg/24 h		
			Avant ACTH	Augm. gl.	Après ACTH	Avant ACTH	Augm. gl.	Après ACTH
Enfants jusqu'à 2 ans (5 cas)								
M... Marc	4 mois 1/2	40 UI	0,04	+ 1,26	1,3	1,3	+ 6,2	7,5
L.T... Alain	9 mois	"	0,30	+ 0,70	1	0,6	+ 3,8	4,4
B... Alain	12 mois	"	0,40	+ 0,50	0,90	1,7	+ 6,9	8,6
B... M. Laure	15 mois	"	0,26	+ 0,54	0,80	1,1	+ 5,5	6,6
L.R... M. France	19 mois	"	0,30	+ 1	1,30	0,7	+10	10,7
Moyennes en mg/24 h			0,26	+ 0,80	1,06	1	+ 6,5	7,5
Enfants de 2 à 9 ans (13 cas)								
R... Rudy	2 ans 3 mois	80 UI	0,50	+ 1	1,5	-	-	-
N... Luc	3 ans	"	0,90	+ 1,7	2,6	1,5	+12,6	14,1
P... Alain	3 ans 6 mois	"	0,70	+ 3,7	4,4	0,8	+17,4	18,2
D... Didier	3 ans 9 mois	"	0,50	+ 2	2,5	1,3	+11,7	13
L... Christiane	3 ans 10mois	"	1	+ 1,7	2,7	1,8	+15,6	17,4
G... Philippe	4 ans 1 mois	"	1	+ 1,8	2,8	2	+20,2	22,2
M... Blandine	4 ans 6 mois	"	1,60	+ 3,3	4,9	3,7	+20	23,7
U... J.Claude	5 ans	"	1,40	+ 2,3	3,7	2,6	+19	21,6
G... Patrick	5 ans	"	0,30	+ 1,2	1,5	1,4	+21,8	23,2
H... Ghislaine	5 ans 3 mois	"	0,74	+ 1,2	1,9	2,5	+10,7	13,2
B... Yves	8 ans	"	1,80	+ 4,8	6,6	2,4	+29,1	31,5
R... Christian	8 ans 3 mois	"	2,10	+ 1,6	3,7	2,2	+26,6	28,8
P... Michel	8 ans 6 mois	"	2	+ 4,2	6,2	3,5	+26	29,5
Moyennes en mg/24 h			1,1	+ 2,3	3,4	2,1	+19,2	21,3
Enfants de 9 à 15 ans(17 cas)								
S... Christian	9 ans	80 UI	1,9	+ 4,9	6,8	5	+15	20
B... Michel	9 ans 6 mois	"	2,1	+ 7,9	10	2,3	+27,7	30
L... Daniel	9 ans 10mois	"	2,2	+ 2,5	4,7	3	+18,8	21,8
P... Pascal	10 ans	"	4,5	+ 6,2	10,7	3,2	+21,3	24,5
E... Gérard	10 ans 4 mois	"	1,6	+ 3,5	5,1	2,5	+18,2	20,7
P...C Christian	11 ans	"	3	+12	15	4	+37,5	41,5
N... J. Lucien	11 ans	"	4,3	+ 3	7,3	3,5	+22,9	26,4
R... André	11 ans	"	3	+ 2,2	5,2	2,9	+ 8,7	11,6
B... Nicole	11 ans	"	5	+12,2	17,2	4,4	+30,6	35
B... Patrick	11 ans 6 mois	"	1,8	+ 5,1	6,9	2,6	+46,3	48,9
T... Roger	11 ans 9 mois	"	2,8	+ 5,4	8,2	3,5	+30,5	34
D... Eliane	11 ans 10mois	"	1,8	+ 5,3	7,1	4,3	+26,8	31,1
N... J. Pierre	12 ans 6 mois	"	4,2	+ 9,4	13,6	3,8	+18,2	22
G... Alain	12 ans 6 mois	"	7,2	+ 1,8	9	4	+14,6	18,6
A... Jacques	13 ans	"	3,2	+ 2,6	5,8	4,3	+11,7	16
B... Gérard	14 ans	"	3,8	+ 5,2	9	4,6	+17,4	22
B... J. Pierre	14 ans 3 mois	"	3,8	+ 5,2	9	2,9	+21,8	24,7
Moyennes en mg/24 h			3,3	+ 5,5	8,8	3,6	+22,8	26,4

TEST STANDARD A L'ACTH-RETARD (24 heures.- 1 injection I.M.)

- chez la fille en plus de l'apparition des règles, on s'est basé sur la pilosité pubienne et axillaire et sur le développement des seins.

Les pilosités ont été classées en divers stades : pour la pubienne de P1 à P4; pour l'axillaire de A1 à A3. Chez un enfant pubère, on exige une pilosité pubienne au moins à P2 et l'existence d'une pilosité axillaire sans tenir compte de son abondance.

a) Chez 6 garçons pubères de 15 à 18 ans, l'augmentation globale en 24 heures est la suivante :

- pour les 17-céto + 6,6 mg; cette réponse est un peu élevée mais se rapproche quand même des taux d'augmentation trouvés à cet âge avec deux injections d'ACTH. Ces taux étant à + 4,8 mg avec écarts entre 5 et 11 mg/24h.

Notons toutefois qu'il y a d'importantes variations individuelles.

- pour les 17-OH-CS, on trouve + 25,5 mg ce qui est certainement plus élevé que les taux trouvés à cet âge avec deux injections; mais l'écart supérieur n'est pas dépassé. On avait avec deux injections + 19 mg (avec écarts entre 16 et 27 mg).

Par conséquent chez le garçon la puberté influence peu l'élimination des stéroïdes : les 17-OH-CS ne bouge absolument pas et ils restent proportionnés à l'âge donc au volume anatomique de l'endocrine, les 17-céto sont plus variables suivant les sujets.

b) Chez 6 jeunes filles pubères de 13 à 18 ans, l'augmentation globale en 24 heures est la suivante :

- pour les 17-céto + 5,2 mg. Cette réponse moyenne est un peu faible mais se rapproche quand même du taux d'augmentation trouvé à ces âges après deux injections d'ACTH-retard. Ce taux étant de 6,9 mg/24 h. En fait l'étude une par une des stimulations montre combien elles sont variables. Il existe même un véritable déséquilibre de cette fonction. Certaines stimulations paraissent normales, d'autres sont très augmentées, d'autres sont inexistantes, et certaines même sont inversées (le chiffre de base des 17-céto étant plus élevé que celui obtenu après l'injection d'ACTH). A cause de cela sur neuf stimulations pratiquées chez la jeune fille pubère nous n'en avons retenu que six; et sur ces six il y en a une dont le chiffre de base (dosé deux fois) est nettement plus élevé que le chiffre obtenu après l'injection d'ACTH. Toutes ces explorations dynamiques ont été pratiquées en dehors des règles; mais par rapport aux menstrues nous n'avons pas établi un écart constant. Ce qui varie surtout ce sont les taux de l'élimination de base; mais en plus le cortex surrénale répond d'une manière incohérente. Certes nous avons obtenu un chiffre d'augmentation moyenne à peu près normal; mais, en fait, il perd beaucoup de sa valeur lorsque l'on étudie les éliminations une par une.

NOMS	AGES	ACTH	17-céto mg/24 h			17-OH-CS mg/24 h		
			Avant ACTH	Augm. gl.	Après ACTH	Avant ACTH	Augm. gl.	Après ACTH
<u>Garçons de 15 à 18 ans (6 cas)</u>								
J... Lucien	15 ans	80 U.I	6,5	+ 4,3	10,8	6	+14,7	20,7
S... Michel	15 ans	"	10	+ 5,9	15,9	10,9	+25,9	36,8
E... Manuel	15 ans 10 mois	"	4,6	+ 3,8	8,4	5	+32,2	37,2
A... Alain	16 ans 3 mois	"	8,5	+10,4	18,9	3,7	+28,9	32,6
C... Jacques	16 ans 7 mois	"	7,1	+13,5	20,6	3,8	+27	30,8
M... Jacques	18 ans	"	10,7	+ 1,9	12,6	5,4	+24,5	29,9
Moyennes en mg/24 h			7,9	+ 6,6	14,5	5,8	+25,5	31,3
<u>Filles de 13 à 18 ans (6 cas)</u>								
D... Danielle	13 ans	80 U.I	3,5	+ 6,5	10	4,7	+22,5	27,2
F... Françoise	14 ans	"	7,2	+16,6	23,8	5,5	+34,8	40,3
D... Madeleine	14 ans 9 mois	"	4,8	+ 4,2	9	5,1	+26,1	31,2
M... Claudine	14 ans 9 mois	"	26,5 ?	-11,5	15	5,1	+11,2	16,3
C... Liliane	17 ans 4 mois	"	9	+ 4,1	13,1	5,5	+ 9,8	15,3
A... Marie-Fr.	17 ans 6 mois	"	7,3	+11,7	19	5,3	+30,2	35,5
Moyennes en mg/24 h			9,7	+ 5,2	14,9	5,2	+22,4	27,6

TEST STANDARD A L'ACTH-RETARD (24 heures - 1 injection I.M.)

CHEZ GARCONS ET FILLES PUBERES.

Pour expliquer cette dysfonction de l'élimination des 17-céto au moment de la puberté chez la jeune fille nous soulevons plusieurs hypothèses :

- soit le cycle menstruel influence l'élimination des 17-céto, donc la fonction androgène de la cortico-surrénale.
- soit la puberté physiologique entraîne une dysfonction temporaire de cette fonction.
- soit l'ACTH-retard est mal résorbé dans le panicule adipeux fessier de ces jeunes filles qui ne sont plus des enfants. Dans ce cas là, il est possible qu'une injection dans le biceps rende plus homogènes les résultats.

Dans l'état actuel de ces recherches il est impossible de conclure.

- Pour les 17-OH-CS on trouve en chiffre d'augmentation globale de + 22,4 mg/24 h. Ce taux est identique à celui observé, à ces âges, avec 2 injections d'ACTH-retard. L'élimination se rapproche de celle des enfants un peu plus jeunes non pubères. Surtout les chiffres de base sont remarquablement constants autour de 5 mg/24 h. Il semble bien que les stéroïdes à action métabolique glucido-protidique ont atteint une élimination stable, constante avant la puberté. De toute manière, la puberté chez la jeune fille n'influence absolument pas cette sécrétion. Cela est formel et peut être considéré comme acquis.

Par conséquent, la puberté chez le garçon comme chez la fille perturbe l'élimination de base et la stimulation des 17-cétostéroïdes (cette dysfonction étant surtout nette chez les jeunes filles), par contre elle n'influence absolument pas l'élimination et la stimulation des 17-OH-corticoïdes.

En conclusion, nous pouvons nous demander :

- a) Si une seule injection de cortrophine-retard est suffisante.
- b) Si la dose injectée est correcte.
- c) Si nous avons raison de prélever les urines après la 8ème heure.
- d) Si nous saisissons bien, et à quel moment, la réponse maximale.
- e) Si un recueil de 24 heures est suffisant.

Ultérieurement, après avoir étudié le tracé des métabolites sur-rénaliens suivant l'injection, nous pourrons répondre à toutes ces questions.

D'après ces données d'expériences, il nous est apparu que la stimulation maximale était obtenue 8 à 12 heures après l'injection; c'est la raison pour laquelle les urines sont prélevées de la 8ème à la 32ème heure, les urines de 8 heures étant rejetées. Nous servant ici des chiffres d'augmentation globale en mg/24 h de 10 enfants, dont nous allons plus loin

étudier l'élimination toutes les quatre heures, nous pouvons comparer ici les valeurs obtenues entre la 8ème et la 32ème heure et celles obtenues entre la 12ème et la 36ème heure.

B- Chez 10 enfants de 5 à 15 ans on a pu comparer l'augmentation des stéroïdes de la 8ème à la 32ème heure à celle de la 12ème à la 36ème heure.

1/ Dose d'ACTH.

Elle est dans tous les cas de 80 U.I. d'ACTH-retard en une seule injection dans la fesse.

2/ Recueil des urines.

Il s'effectue de quatre heures en quatre heures, dans plusieurs bocal. On a additionné les valeurs obtenues d'abord de la 8ème à la 32ème heure, ensuite de la 12ème à la 36ème heure.

3/ Résultats.

Les résultats sont transcrits dans le tableau suivant :

AUGMENTATION GLOBALE EN MG/24 H APRES 80 U.I. d'ACTH-RETARD

Noms	Ages	8ème à la 32ème h		12ème à la 36ème h	
		17-céto	17-OH-CS	17-céto	17-OH-CS
G... Patrick	5 ans	+ 1,2	+ 21,8	+ 1,2	+ 22
U... J. Claude	5 ans	+ 2,3	+ 19	+ 2,8	+ 20,1
R... Christian	8 ans 3 mois	+ 1,6	+ 26,6	+ 1,5	+ 24,8
R... André	11 ans	+ 2,2	+ 8,7	+ 1,4	+ 5,2
N... J. Lucien	11 ans	+ 3	+ 22,9	+ 3,8	+ 21,6
D... Eliane	11 ans 10 mois	+ 5,3	+ 26,8	+ 5,9	+ 29,2
B... Patrick	11 ans 6 mois	+ 5,1	+ 46,3	+ 5	+ 44,6
B... Manuel	15 ans 10 mois	+ 3,8	+ 32,2	+ 4,3	+ 34,9
S... Michel	15 ans	+ 5,8	+ 25,9	+ 5,2	+ 20,6
J... Lucien	15 ans	+ 4,3	+ 14,7	+ 4,3	+ 12,1
Moyennes en mg/24 h		<u>+ 3,4</u>	<u>+ 24,5</u>	<u>+ 3,5</u>	<u>+ 23,5</u>

Nous voyons donc qu'il y a très peu de différence entre les deux recueils d'urine échelonnés sur 24 heures, l'un commençant à la 8ème heure, l'autre à la 12ème, après l'injection d'ACTH.

Par conséquent, la technique après une seule injection et recueil des urines de la 8ème à la 32ème heure semble devoir être définitive.

III- TEST STANDARD.

Le test standard proprement dit est le suivant :

a) On recueille les urines de 24 heures dans un bocal N° 1. Avant le début de ce recueil, il faut faire vider complètement la vessie. Ce n'est qu'à partir de ce moment que l'enfant urinera uniquement dans le bocal N° 1 jusqu'à la fin de la période de 24 heures (24 heures précises après le début du test, il urinera une dernière fois dans le bocal N° 1).

b) L'injection d'ACTH sera pratiquée juste après ce dernier recueil. On emploie de l'ACTH-retard : 40 unités (1 ampoule) jusqu'à 2 ans; 80 unités (2 ampoules) au-dessus de cet âge. L'injection intramusculaire, en une seule fois, se fait toujours dans le quart supéro-externe de la fesse, sauf pour les obèses où elle se fait dans le biceps.

c) Pendant les 8 heures qui suivent l'injection on ne recueille pas les urines.

d) Puis, 8 heures précises après cette injection, dans un bocal N° 2, on recueille la totalité des urines de 24 heures. On observera pour cela les mêmes précautions que pour le bocal N° 1, en faisant vider la vessie au préalable.

Pour vérifier la validité de ce test, nous avons pratiqué des stimulations, avec recueil fractionné des urines. Nous espérons ainsi apprécier exactement à quel moment l'action de l'ACTH est maximale, ceci à des âges différents et avec des doses d'ACTH différentes.

REPRESENTATION GRAPHIQUE DE L'ELIMINATION URINAIRE
DES STEROIDES APRES STIMULATION

Dans un dernier travail, après stimulation par l'ACTH-retard, on a étudié l'élimination des stéroïdes toutes les quatre heures, pendant une durée de 48 heures.

Pour cela nous avons effectué 22 stimulations chez 14 enfants différents; quelquefois chez un même enfant, à des doses différentes. Ces enfants étaient âgés de 5 à 15 ans.

MATERIEL ET METHODE

1/- Doses d'ACTH.

Evidemment nous avons toujours employé de la cortrophine-retard (procédé Organon-endopancrine). Les doses faites en une seule injection intramusculaire dans la fesse étaient de :

40 U.I. dans cinq cas
80 U.I. dans dix cas
120 U.I. dans cinq cas.

Deux fois seulement, d'ailleurs chez le même enfant et avec assez peu de résultat, nous avons injecté 80 U.I. en deux injections de 40 U.I. chacune à 12 heures d'intervalle.

2/- Recueil des urines.

Le prélèvement des urines a nécessité beaucoup de patience et de minutie. Pour chaque stimulation, il a fallu 13 bocal : le bocal zéro contenant les urines des 24 heures précédant l'injection d'ACTH; les bocal suivants étaient numérotés de 1 à 12 et contenaient chaque fois les urines de quatre heures.

Une fois même, dans une stimulation à 120 unités dont nous avons voulu étudié l'effet jusqu'à la 72ème heure, il nous a fallu 19 bocal. Dans chaque bocal, nous avons apprécié le volume urinaire, puis dosé la créatinine, les 17-céto et les 17-OH-CS.

Chez ces enfants le volume urinaire de quatre heures est évidemment assez variable dans le nycthémère. Il nous a semblé préférable pour être plus près de la réalité, de rapporter le taux des stéroïdes dosés dans chaque bocal au taux moyen de la créatininurie du même enfant. Ce taux est facilement obtenu en faisant la moyenne de la créatininurie dosée dans les douze bocaux échelonnés sur 48 heures.

Toutefois, les chiffres trop aberrants de la créatinine qui correspondent le plus souvent à un volume urinaire anormalement peu important, n'ont pas été retenus; on a corrigé alors les résultats en fonction de la créatininurie du groupe témoin du même âge.

Pour les dosages des 17-céto et des 17-OH-CS, nous avons toujours employé les méthodes sus-décrites : Zimmermann et Silber et Porter.

3/- Résultats.

Une fois l'élimination des stéroïdes chiffrée dans chaque bocal, nous avons établi des courbes pour chaque cas en portant :

- en ordonnée le taux d'élimination en mg/4 heures des 17-céto et des 17-OH-CS;
- en abscisse les heures de 0 à 48 heures. A l'heure zéro on a pratiqué l'injection d'ACTH-retard.

Au préalable, un bocal avait recueilli les urines de 24 heures à partir desquelles on détermine l'élimination de base (pendant 4 heures) en divisant le taux des stéroïdes obtenu par 6.

Les courbes ainsi obtenues ne sont pas toutes identiques. De forme variable : en plateau, en clocher, quelquefois oscillante, leur pente d'ascension est assez constante, mais leur flèche est plus ou moins élevée. La durée de l'effet peut aussi être variable.

Pour obtenir l'augmentation globale en mg/24 heures, nous avons additionné les taux des stéroïdes, corrigés par rapport à la créatinine, du 3ème au 8ème bocal compris. Ainsi nous obtenons l'élimination après stimulation de la 8ème à la 32ème heure; en retranchant le taux de base dosé dans le bocal zéro, nous avons l'augmentation globale de 24 heures.

Une partie des chiffres de cette augmentation ont été rapportés précédemment, puisqu'il s'agit en fait du même test de 24 heures avec recueil des urines 8 heures après une injection d'ACTH-retard : "Test standard". Il est aussi possible par la même méthode d'obtenir l'augmentation globale de la 12ème à la 36ème heure.

RÉPRESENTATION GRAPHIQUE

L'étude des courbes sera subdivisée en plusieurs paragraphes :

1/- Etude séparée des courbes :

- a) Cinq courbes après une stimulation par 40 U.I.
- b) Une courbe après une stimulation par deux fois 40 U.I.
- c) Dix courbes après une stimulation par 80 U.I.
- d) Cinq courbes après une stimulation par 120 U.I.

2/- Comparaison de plusieurs courbes chez un même enfant. Ces courbes sont obtenues en stimulant le cortex à quelques jours d'intervalle avec des doses d'ACTH variables.

3/- Courbe moyenne des dix stimulations par 80 U.I.; représentation en pourcentage des dix courbes.

Nous discuterons par la suite ces représentations graphiques.

1/- Etude séparée des courbes.

a) Après stimulation par 40 U.I. d'ACTH-retard nous avons cinq représentations graphiques chez cinq enfants différents.

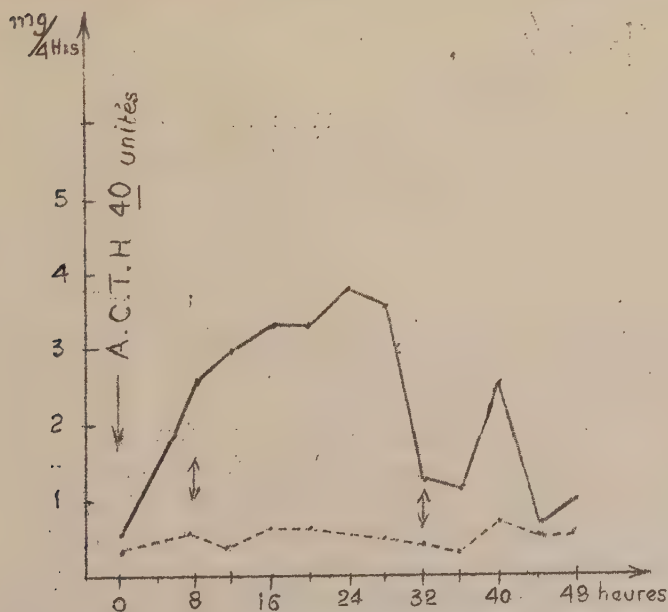


Fig. 1

Premier cas -

L'enfant M... (fig. 1) : garçon âgé de 9 ans 1/2, témoin normal, mesurant 1m.45, pesant 31 kg 500, verge et testicules normaux, sans pilosité axillaire et pubienne.

Les dosages ne sont peut-être pas toujours rigoureux; en effet le volume urinaire de quatre heures est fort variable passant de 25 cc dans le 6ème bocal à 480 cc dans le 12ème bocal; heureusement la créatininurie varie dans le même sens et en ramenant les chiffres à la créatinine moyenne (qui est ici de 0,11 g/4 h) on évite les chiffres trop aberrants.

Rappelons ici, une fois pour toute, qu'à cause de cela, tous les chiffres (pour chaque courbe) ont été rapportés à la créatinine moyenne; il en est de même évidemment pour les chiffres de l'élimination de base.

Chez cet enfant, la courbe des 17-OH-corticoïdes est remarquable par le fait qu'elle présente un plateau relativement stable pendant 20 heures de la 8ème à la 28ème heure, autour de 3 mg/4 heures. La pente d'ascension dure environ 8 heures; la flèche maximale de 3,85/4 h se situe à la 24ème heure. Un fait curieux toutefois, rare comme nous le verrons, est à signaler : après la chute du taux des 17-OH-CS situé ici entre la 28ème et la 32ème heure, une nouvelle flèche atteignant 2 mg 5 durant peu se situe vers la 40ème heure. Il est difficile de penser que l'ACTH injecté en une seule fois agisse par à coup. Ce fait ne semble pas lié à une erreur de prélèvement ou de technique, à moins qu'il n'y ait eu un mélange d'urine. D'où, si nous n'essayons pas d'expliquer cela, la courbe des 17-OH-CS est caractérisée par son plateau autour de 3 mg qui dure 20 heures sans discontinuité.

La courbe d'élimination des 17-cétostéroïdes est beaucoup moins élevée; partant de 0,27 ng/4 h elle va s'élever en 4 à 8 heures jusqu'à 0,60 ng/4 h et oscillera ensuite autour de ce taux. Toujours fait curieux : une flèche à 0,78 ng à la 40ème heure; y a-t-il vraiment un nouveau stress ? Nous ne le pensons pas; cette concordance fait alors douter du prélèvement effectué dans le bocal N° 10 (qui contient trois fois plus d'urines que le bocal N° 9).

Enfin l'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure est la suivante (test de 24 heures) :

- chiffres de base :	17-céto	=	1,62 ng/24 h
	17-OH-CS	=	3 ng/24 h.
- après ACTH, 40 UI :	17-céto	=	3,36 ng/24 h
	17-OH-CS	=	18,26 ng/24 h.

Ainsi l'augmentation est de : pour les 17-céto + 2,7/24 h;
pour les 17-OH-CS + 15,2/24 h, chiffres normaux pour cet âge.

Deuxième cas -

L'enfant C... Daniel (fig.2) : garçon âgé de 11 ans, témoin normal, taille 1 m.39, poids 33 kg 100, verge et testicules normaux, sans pilosité axillaire et pubienne. Les prélèvements urinaires sont assez cohérents.

La courbe des 17-OH-CS est toujours la plus caractéristique, la plus élevée; c'est pour cela que dans tous les cas nous l'étudions en premier. Elle présente ici un plateau assez bref qui dure à peine 8 heures. La pente rapide au début atteint presque son maximum à la 4ème heure, le plateau ne dépasse pas 3,2 mg/4 h. De la 12ème à la 24ème heure, retour à un taux subnormal; légère sous dénivellation à la 40ème heure et retour au taux initial ensuite.

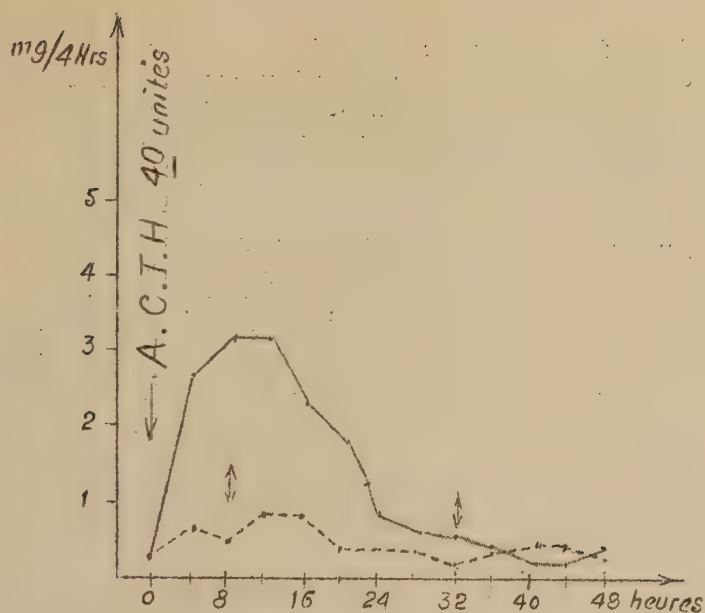


Fig. 2

La courbe des 17-céto, toujours plus basse, n'en présente pas moins une nette inflexion avec maximum un peu plus tardif à la 12ème heure; elle passe par un minimum à la 32ème heure, puis se normalise.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure est la suivante :

- chiffres de base :

17-céto = 1,80 mg/24 h

17-OH-CS = 3,78 mg/24 h

- après ACTH, 40 U.I. :

17-céto = 3,08 mg/24 h

17-OH-CS = 9,8 mg/24 h

- augmentation globale :

17-céto = + 1,28 mg/24 h

17-OH-CS = + 6 mg/24 h.

Ce sont des taux bas pour un enfant de cet âge et cela fait douter que l'on ait obtenu une réponse maximale.

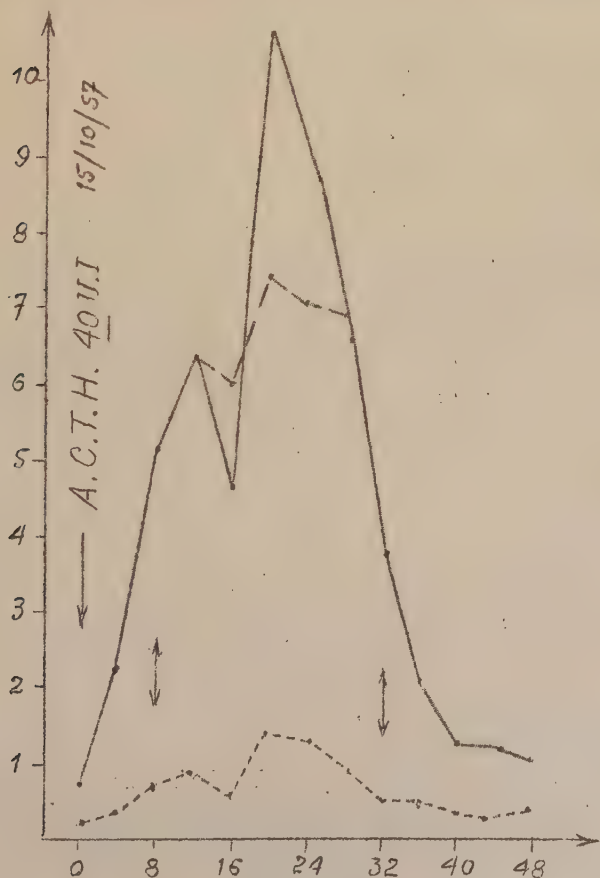


Fig. 3

Troisième cas -

L'enfant B... Patrick (fig. 3) : garçon âgé de 11 ans 1/2, convalescent de méningite, pris comme témoin normal, taille 1m.52, poids 37 kg 400, verge et testicules normaux, pas de pilosité.

Les prélèvements urinaires sont assez corrects sauf dans le quatrième bocal où il n'y a que 80 cc d'urine avec, par contre, une créatininurie assez élevée à 1,15 g. Dans les cinquième et sixième bocaux, le volume urinaire est normal mais la créatininurie basse à 0,08 et à 0,09 g/4 h alors que le taux moyen est de 0,11 g/4 h. C'est pour cela qu'en rapportant dans ces trois bocaux le taux des stéroïdes à celui de la créatinine moyenne, on diminue le taux du quatrième bocal

et on augmente ceux du cinquième et sixième bocal; ce qui donne une courbe des 17-OH-CS avec une flèche très élevée pour une stimulation par 40 U.I. d'ACTH. Aussi, sur la représentation graphique des 17-OH-CS, seulement pour ces trois prélèvements, nous avons tracé en traits pleins la courbe après correction par la créatinine et en pointillés la courbe sans correction.

Nous obtenons pour les 17-OH-CS une courbe après correction très élevée. Rapidement, en deux étapes, avec un palier entre la 12ème et la 16ème heure, elle atteint à la 20ème heure le taux de 10,7 mg/4 h. Il n'y a pas de plateau et sa descente s'amorce tout de suite et rapidement jusqu'à la 36ème heure. Le retour aux taux initiaux se fait progressivement, et à la 48ème heure, les chiffres sont encore légèrement plus élevés que ceux de l'élimination de base. La courbe, sans correction du 4ème au 7ème bocal non inclus, est caractérisée par un plateau oscillant autour de 7 mg entre la 12ème et la 28ème heure. Le reste de la courbe est identique à la précédente.

Pour les 17-céto, après correction, nous avons une courbe en forme de dôme assez nette. Le maximum se situe à la 20ème heure et le retour à la normale vers la 40ème heure.

Les chiffres de l'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure (rapportés à la créatinine) sont les suivants :

- chiffres de base :	17-céto	= 1,1
	17-OH-CS	= 3,7
- après ACTH 40 U.I.:	17-céto	= 5,9
	17-OH-CS	= 41,9
- augmentation gl. :	17-céto	= <u>+ 4,8</u>
	17-OH-CS	= <u>+ 38,2</u>

Les chiffres sont élevés pour les 17-céto mais dans les limites de la normale. Par contre chiffres très au-dessus de la normale pour les 17-OH-CS. Nous ne voulons pas expliquer cela, peut-être la cortico-surrénale de cet enfant était hyperfonctionnelle ou bien sa méningite et son traitement ont-ils eu une certaine influence, ou bien cet enfant ayant déjà été stimulé quelques jours avant avec 80 U.I., comme nous le verrons plus loin, sa cortico-surrénale reste-t-elle très réceptive.

Quatrième cas -

L'enfant B... Gérard (fig. 4), garçon âgé de 14 ans 3 mois, témoin normal non pubère, taille 1m.45, poids 32 kg 600, testicules et verge normaux, pas de pilosité.

Les prélèvements urinaires sont corrects.

La courbe des 17-OH-CS est assez accentuée, mais ici elle ne présente pas de plateau. Sa pente d'ascension toujours rapide dure jusqu'à la

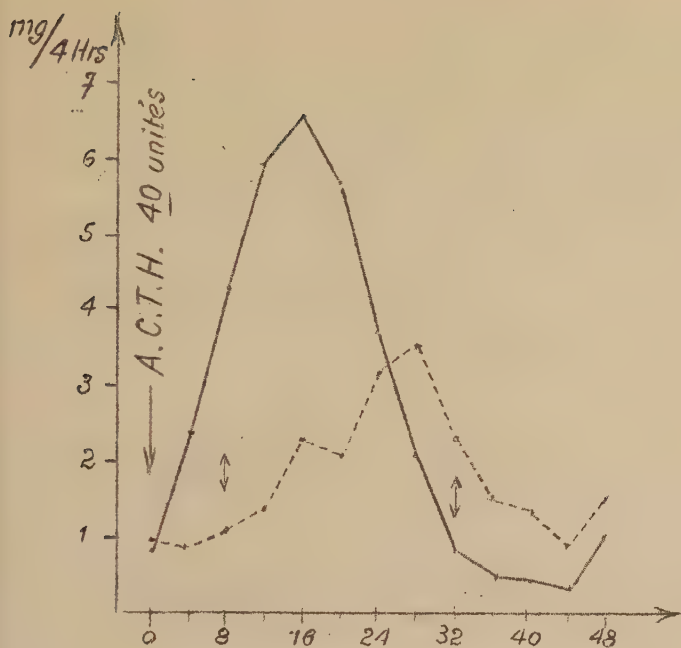


Fig. 4

12ème heure. La flèche maximale est atteinte à la 16ème heure (6 mg 58/4 h); ensuite descente aussi rapide durant toutefois jusqu'à la 32ème heure. L'élimination passe par un minimum vers la 44ème heure (0,25 mg/24 h) puis se normalise.

La courbe des 17-céto est ici très caractéristique. Accentuée, d'ascension plus lente mais progressive, sans plateau, elle est décalée sur la droite par rapport à la courbe précédente. Sa flèche située à la 28ème heure est de 3,64 mg/4 h. Elle passe par un minimum vers la 44ème heure puis se normalise.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure :

- chiffres de base	:	17-céto	=	5,7 mg/24 h
		17-OH-CS	=	4,9 mg/24 h
- après ACTH 40 U.I.:		17-céto	=	15,04 mg/24 h
		17-OH-CS	=	24,8 mg/24 h
- augmentation gl.	:	17-céto	=	+ 9,3 mg/24 h
		17-OH-CS	=	+ 24,8 mg/24 h

ce qui est un chiffre normal d'augmentation pour cet âge.

Cinquième cas -

L'enfant S... Michel (fig. 5), garçon âgé de 15 ans, témoin pubère normal, taille 1 m.55, poids 50 Kg, verge et testicules du type adulte, pilosité pubienne : P 2-3, pilosité axillaire : P 1.

L'élimination d'urine est aussi variable et on constate qu'au moment où les 17-OH-CS et les 17-céto sont ensemble à leur maximum, le volume urinaire est de 680 cc pour 4 heures.

Quoiqu'il en soit, la courbe des 17-OH-CS est caractérisée par son ascension brutale, rapide, la flèche étant atteinte à la 12ème heure (7,60 mg) suivie d'une descente encore plus brutale dans les quatre heures qui suivent. Il y a une deuxième ascension vers la 24ème heure, mais nous pensons qu'étant parallèle à une même réascension des 17-céto, elle a peu de valeur et est liée aux variations du volume urinaire. Par contre, la courbe passe par un minimum vers la 40ème heure puis se normalise.

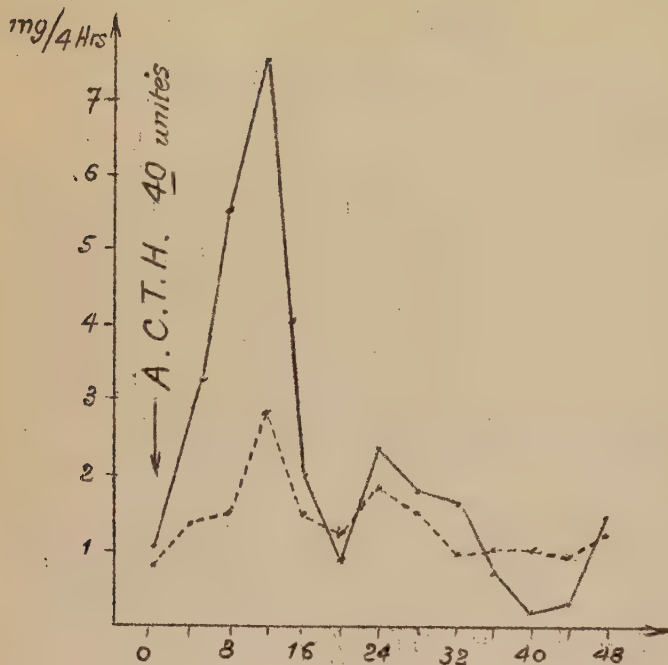


Fig. 5

La courbe des 17-céto est plus basse mais presque parallèle à la précédente. maximum de la flèche à la 12ème heure (2,90 mg/4 h) avec deuxième réascension vers la 24ème heure.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure est la suivante :

- chiffres de base :
 - 17-céto = 5,10 mg/24 h
 - 17-OH-CS = 6,84 mg/24 h
- après ACTH 40 U.I. :
 - 17-céto = 10,29 mg/24 h
 - 17-OH-CS = 16,59 mg/24 h
- augmentation gl. :
 - 17-céto = + 5,2 mg/24 h
 - 17-OH-CS = + 9,7 mg/24 h

Par conséquent, l'augmentation des 17-céto est normale; malgré l'apparence de la courbe, les 17-OH-CS sont bas pour l'âge de l'enfant et avec 40 U.I. on n'a certainement pas obtenu une stimulation maximale.

En conclusion, avec une injection de 40 U.I. d'ACTH-retard, on obtient une réponse très nette qui ne semble pas maximale; qui ne dépasse jamais 48 heures et qui se prolonge le plus souvent jusqu'à la 28ème ou la 32ème heure.

Il semble donc que 40 U.I. soit une dose suffisante pour les enfants jeunes mais qui ne permet pas d'obtenir au-dessus de 2 ans une réponse maximale, sauf chez certains sujets très réceptifs.

Avant d'étudier les représentations graphiques après stimulation par 80 U.I., nous étudierons un cas de stimulation avec 40 U.I. injectées en deux fois.

b) Après stimulation par 40 U.I. x 2 d'ACTH-retard : Nous n'avons effectué cette stimulation que chez un seul enfant, B... Patrick, dont nous venons d'étudier la stimulation par 40 U.I., où il avait répondu d'une manière très positive, nettement au-dessus de la moyenne, et dont nous étudierons plus loin les réponses avec 80 U.I. et 120 U.I. (fig. 6).

Deux fois nous avons pratiqué la stimulation avec 40 U.I. x 2 :

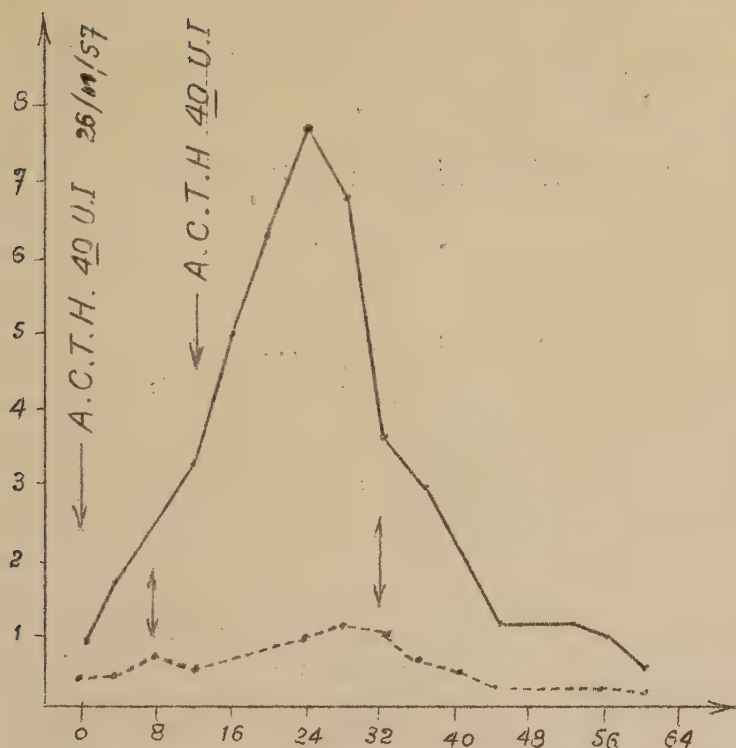


Fig. 6

- Le 1/11/57 : malgré un recueil des urines correct, les résultats des dosages de la créatinines, des 17-céto et des 17-OH-CS sont pratiquement ininterprétables et très faibles. Notons toutefois que lors de cette stimulation après la première injection de 40 U.I. d'ACTH, une élimination à la 8ème heure de 7,8 mg/4 h de 17-OH-CS avec retour très rapide à des taux très bas est observée. La seconde injection de 40 U.I. pratiquée 12 heures après la première n'influence absolument pas l'élimination des stéroïdes.

- Le 26/11/57 : le test pratiqué une deuxième fois donne des réponses plus cohérentes, mais peu élevées.

Les volumes urinaires sont variables mais dans des limites qui semblent normales.

La courbe des 17-OH-CS monte progressivement jusqu'à la 24ème heure pour atteindre alors la flèche de 7,80 mg/4 h. La deuxième injection ne semble pas influencer la pente d'ascension. Après la 24ème heure, les taux d'élimination diminuent pour redevenir normaux vers la 44ème heure. Il s'agit donc d'une courbe normale, peu élevée et symétrique.

La courbe des 17-céto est peu accentuée; sa flèche est déplacée sur la droite par rapport à celle des 17-OH-CS. A la 28ème heure, l'élimination atteint le taux maximum de 1,2 mg/4 h puis redevient ensuite normale vers la 44ème heure.

L'augmentation globale est la suivante :

- chiffres de base	:	17-céto =	2,4 mg/24 h
		17-OH-CS =	5 mg/24 h
- après ACTH 40 U.I. x 2	:	17-céto =	5,4 mg/24 h
		17-OH-CS =	32,8 mg/24 h
- augmentation globale	:	17-céto =	+ 3 mg/24 h
		17-OH-CS =	+ 27,8 mg/24 h.

Les chiffres de cette augmentation sont comparables aux chiffres admis jusque là, mais inférieurs à ceux obtenus avec une seule injection de 40 U.I. ce qui est, pour le moins, curieux.

Il est difficile de conclure sur une seule courbe, mais il semble bien qu'une seule injection d'ACTH-retard soit suffisante. Les stimulations avec 80 U.I. et 120 U.I. confirmeront cette réponse.

c) Après stimulation par 80 unités d'ACTH-retard nous avons dix courbes.

Premier cas -

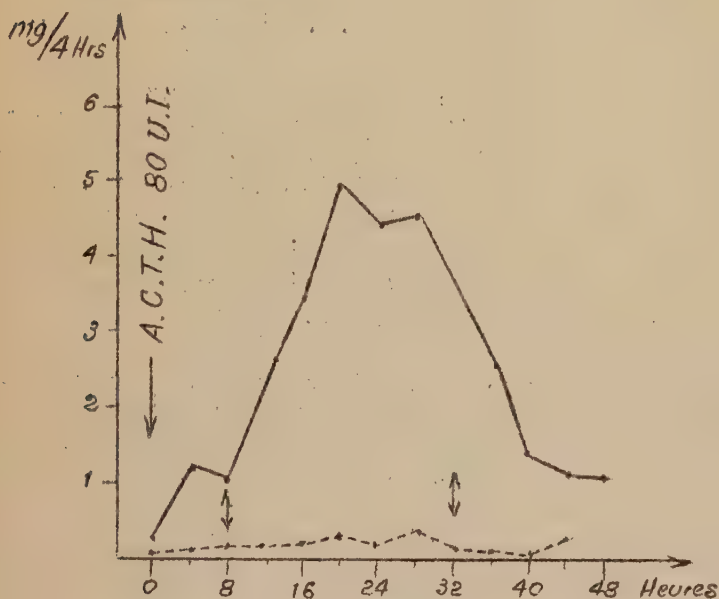


Fig. 7

L'enfant G... Patrick (fig.7), garçon âgé de 5 ans, témoin considéré comme normal (test pratiqué après foyer pulmonaire guéri), non pubère évidemment, répond nettement à la stimulation.

A partir de ce cas, nous ne ferons que signaler les volumes urinaires qui ont semblé influencer les dosages. Ici, les chiffres du volume urinaire, de la créatinine et des stéroïdes sont cohérents.

La courbe des 17-OH-CS est pour cet âge très élevée; la pente d'ascension normale, avec une légère hésitation entre la 4ème et la 8ème heure, atteint son maximum (4 mg 97/4 h) à la 20ème heure et s'y maintient en

plateau pendant 8 heures jusqu'à la 28ème heure. La descente est aussi rapide que l'ascension et le taux redevient normal vers la 44ème heure. Par conséquent courbe simple, symétrique, élevée, se maintenant pendant 8 heures entre 4 à 5 mg/4 h.

La courbe des 17-céto est par contre très aplatie et c'est à peine si entre la 20ème et la 32ème heure on note une légère dénivellation.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure :

- Chiffres de base :	17-céto	=	0,30 mg/24 h
	17-OH-CS	=	1,40 mg/24 h
- Après ACTH 80 U.I.:	17-céto	=	1,52 mg/24 h
	17-OH-CS	=	23,2 mg/24 h
- Augmentation gl. :	17-céto	=	+ 1,22 mg/24 h
	17-OH-CS	=	+ 21,80mg/24 h

chiffres qui sont normaux, un peu bas, pour les 17-céto, mais très élevés, en raison de l'âge, pour les 17-OH-CS. L'élimination des 17-OH-CS est très certainement maximale.

Deuxième cas -

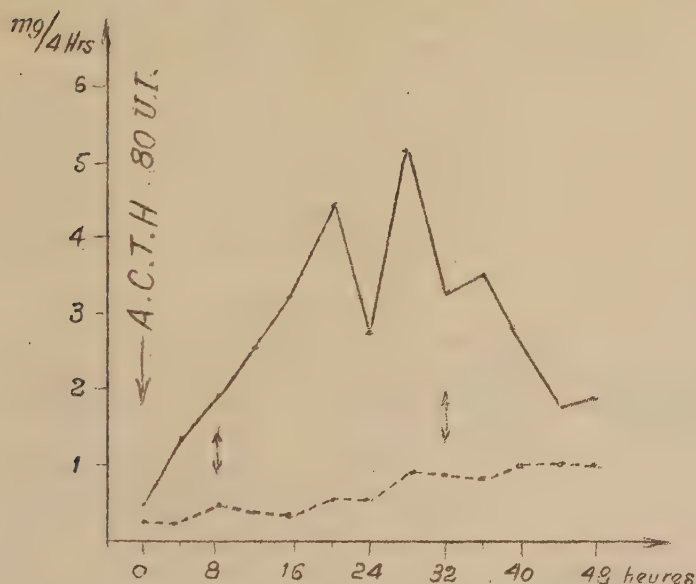


Fig. 8

L'enfant U... Jean-Claude (fig. 8), garçon âgé de 5 ans, considéré comme témoin normal, convalescent d'une méningite lymphocytaire guérie, n'a certainement aucune affection endocrinienne.

Sa courbe de réponse est assez curieuse et ne peut pas être expliquée par une erreur dans le recueil des urines.

En effet les 17-OH-CS, après une ascension normale, un peu lente, présentent une première flèche (à 4,5 mg/4 h) à la 20ème heure; suivie d'une chute assez brutale puis d'une nouvelle réascension (à 5,2mg/4h) à la 28ème heure. Ensuite la

descente est identique aux autres courbes considérées comme normales. Le taux se stabilise entre la 44ème et la 48ème heure. L'aspect de la courbe est oscillant.

Les 17-céto répondent aussi d'une manière curieuse par une ascension très lente mais très progressive jusqu'à la fin du test, c'est-à-dire 48 heures, passant de 0,23 mg/4 h à 1,08 mg/4 h.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure est la suivante :

- Chiffres de base	:	17-céto	=	1,4 mg/24 h
		17-OH-CS	=	2,6 mg/24 h
- Après ACTH 80 U.I.	:	17-céto	=	3,7 mg/24 h
		17-OH-CS	=	21,6 mg/24 h
- Augmentation gl.	:	17-céto	=	+ 2,3 mg/24 h
		17-OH-CS	=	+ 19 mg/24 h

ce qui est une réponse normale un peu forte quant aux 17-OH-CS pour un enfant de cet âge.

Troisième cas -

L'enfant R... Christian (fig. 9), convalescent de grippe, considéré comme témoin normal est un garçon de 8 ans 3 mois, mesurant 1 m.31, pesant 21 kg.

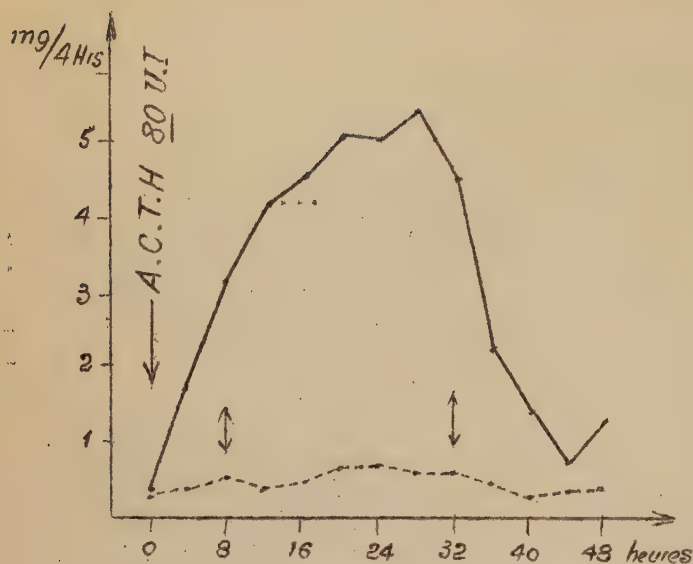


Fig. 9

- Chiffres de base	:	17-céto	=	2,1 mg/24 h
		17-OH-CS	=	2,2 " "
- Après ACTH 80 U.I.	:	17-céto	=	3,7 mg/24 h
		17-OH-CS	=	28,8 " "
- Augmentation gl.	:	17-céto	=	+ 1,6 "
		17-OH-CS	=	+ 26,6 "

Là encore le taux d'augmentation des 17-céto est normal, mais celui des 17-OH-CS est très fort.

Quatrième cas -

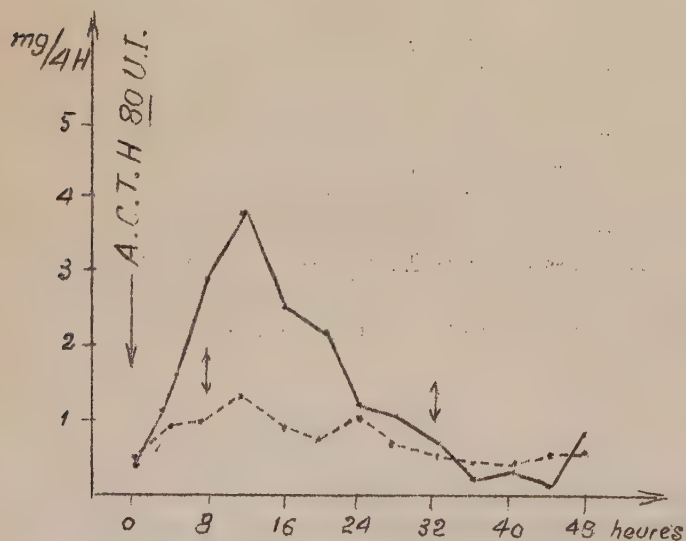


Fig. 10

La courbe des 17-OH-CS est régulière, symétrique, présentant un plateau élevé. Atteignant 4 mg/4 h vers la 12ème heure, elle se stabilise ensuite autour de 5 mg/4 jusqu'à la 32ème heure (donc action assez prolongée) puis chute normale passant par un minimum à la 44ème heure (0,8 mg) et stabilisation.

Les 17-céto sont très légèrement influencés, décrivant une courbe en dôme relativement parallèle à la précédente.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure :

L'enfant R... André (fig.10), garçon normal, âgé de 11 ans, pesant 31 kg 300, mesurant 1 m. 39, non pubère.

La courbe des 17-OH-CS est régulière, atteint à la 12ème heure son sommet à 3,74 mg/4, puis revient rapidement vers la 28ème heure à un taux subnormal; ensuite elle passe entre la 40ème et la 44ème heure par un minimum pour se normaliser après. Donc effet certain mais bref de l'ACTH.

La courbe des 17-céto, à des taux plus bas, subit à peu près les mêmes variations.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure :

- Chiffres de base : 17-céto = 3 mg/24 h
17-OH-CS = 2,9 " "
- Après ACTH 80 U.I. : 17-céto = 5,2 mg/24 h
17-OH-CS = 11,6 " "
- Augmentation gl. : 17-céto = + 2,2 mg/24 h
17-OH-CS = + 8,7 " "

Pour un enfant de 11 ans, ces taux sont faibles, surtout pour les 17-OH-CS. Peut-être s'agit-il d'un défaut de résorption de l'ACTH. De toute manière la cortico-surrénale n'a pas répondu d'une façon maximale.

Cinquième cas -

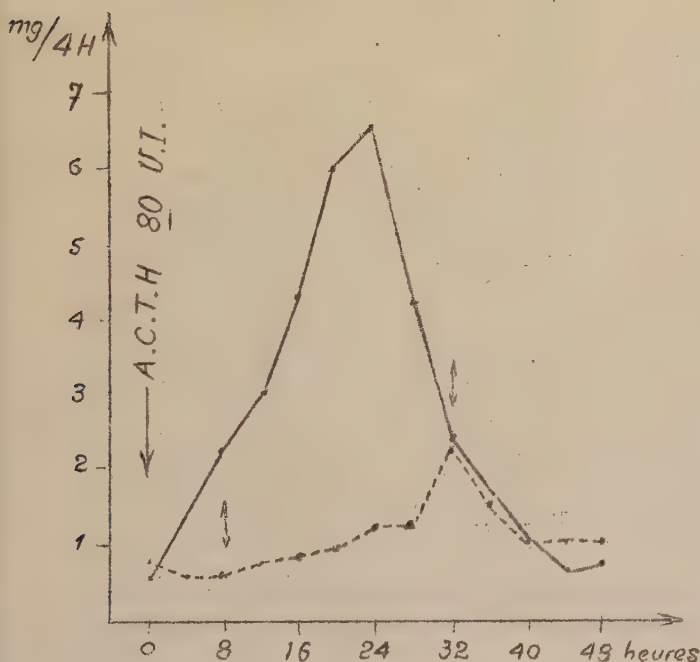


Fig. 11

L'enfant N... Jean-Lucien (fig.11), garçon normal, âgé de 11 ans, non pubère, mesurant 1 m. 38 et pesant 28 kg 100.

Les dosages ont été relativement faciles sauf dans le 7ème bocal où il n'y avait que 28 cc d'urine et où les 17-céto étaient difficilement dosables; le volume urinaire du 8ème bocal étant de 118 cc, pour le dosage des 17-céto, on a pris la moyenne du total (7ème + 8ème bocal).

Les 17-OH-CS sont représentés par une courbe régulière et symétrique dont la flèche maximale à 6,5 mg/4 h est atteinte à la 24ème heure. Sans plateau, la courbe descend jusqu'à la 44ème heure passant alors par un minimum, puis se normalisant.

Les 17-céto sont aussi augmentés mais le sommet de la courbe est ici légèrement déplacé sur la droite par rapport à la courbe précédente.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure :

- Chiffres de base : 17-céto = 4,32 mg/24 h
17-OH-CS = 3,48 " "

- Après ACTH 80 U.I.	:	17-céto	=	7,31 mg/24 h
		17-OH-CS	=	26,40 " "
- Augmentation gl.	:	17-céto	=	+ 3 mg/24 h
		17-OH-CS	=	+ 22 mg/24 h

Pour un enfant de 11 ans, ces taux sont normaux; cela n'implique cependant pas qu'il s'agisse d'une stimulation maximale.

Sixième cas -

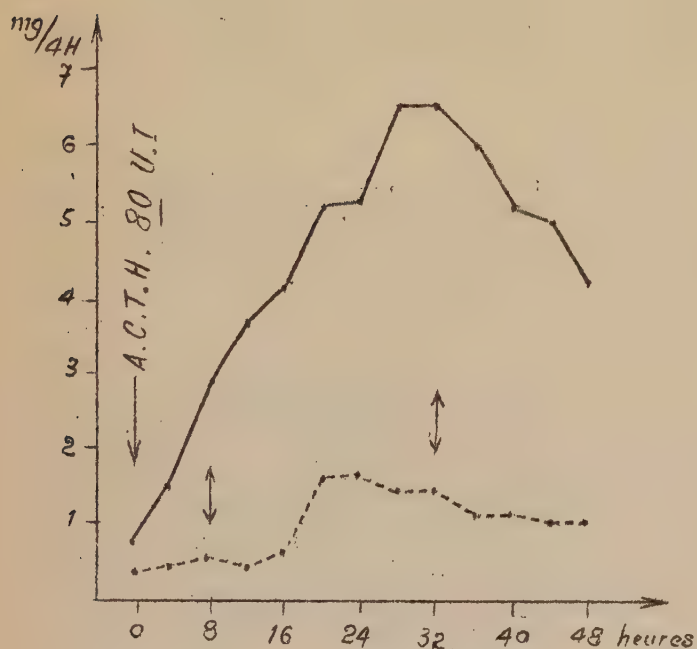


Fig. 12

L'enfant D... Elianne (fig.12) est une jeune fille de 11 ans 10 mois, non pubère, mesurant 1 m. 13, pesant 21 kg 500. Il s'agit d'une asthmatique et le fait qu'elle ne soit pas en crise n'implique pas qu'il s'agisse d'une enfant tout à fait normale.

La courbe des 17-OH-CS est assez curieuse car elle reste jusqu'à la 48ème heure très élevée; par conséquent, à la fin du test, l'action de l'ACTH n'est pas encore terminée. La pente d'ascension n'est pas brutale et se prolonge jusqu'à la 28ème heure. Stabilisée pendant 8 heures, aux environs de 6 mg/4 h, la descente est lente et à la 48ème heure il y a encore dans le bocal des 17-OH-CS (4,2 mg/4 h).

La courbe des 17-céto est nettement influencée par l'ACTH. L'action se manifeste entre la 16ème et la 20ème heure et se prolonge aussi au-delà de la 48ème heure.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure :

- Chiffres de base	:	17-céto	=	1,8 mg/24 h
		17-OH-CS	=	4,3 " "

après

- ACTH 80 U.I.	:	17-céto	=	7,07 mg/24 h
		17-OH-CS	=	31,10 " "

- Augmentation gl.	:	17-céto	=	+ 5,27 mg/24 h
		17-OH-CS	=	+26,80 " "

Ces chiffres sont assez élevés pour une fille de cet âge. Mais surtout on peut se demander si la prolongation de l'action n'est pas liée au terrain allergique.

Septième cas -

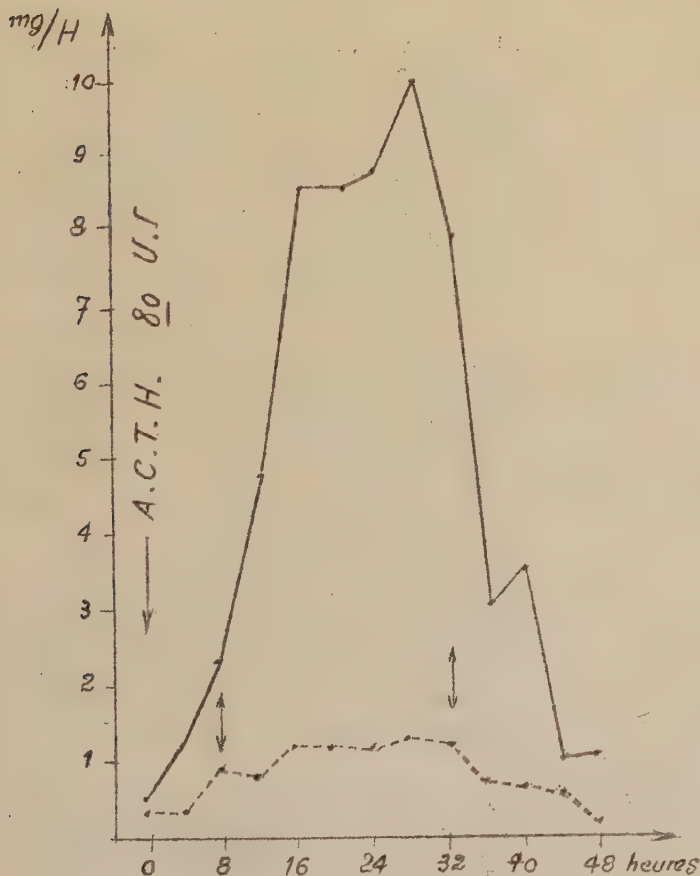


Fig. 13

L'enfant B... Patrick (fig. 13), garçon de 11 ans 1/2, convalescent de méningite tuberculeuse, a été pris comme témoin normal. Non pubère, il mesure 1 m. 52 et pèse 37 kg 400. Comme nous le savons, plusieurs stimulations, à des dates différentes, ont déjà été effectuées chez cet enfant (cf. p. 53 et 57).

La stimulation avec 80 U.I. a été pratiquée la première le 4 Octobre 1957 et n'est donc pas influencée par les autres.

La courbe des 17-OH-CS est très impressionnante par son amplitude. D'ascension rapide, elle atteint à la 16ème heure un taux de 8 mg 6/4 h, ensuite elle se stabilise en plateau jusqu'à la 32ème heure, passant à la 28ème heure par une flèche maximale de 10 mg/4 h dans le bocal N° 7. Ensuite elle redescend rapidement pour se normaliser entre la 44ème et la 48ème heure.

La courbe des 17-céto est ici très régulière : ascension et décroissance lentes avec entre la 16ème et la 32ème heure un plateau situé autour de 1 mg 2/4 h.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure est la suivante :

- Chiffres de base :	17-céto	=	1,86 mg/24 h
	17-OH-CS	=	2,58 " "
- Après ACTH 80 U.I. :	17-céto	=	6,95 " "
	17-OH-CS	=	48,90 " "
- Augmentation gl. :	17-céto	=	+ 5,1 mg/24 h
	17-OH-CS	=	+ 46,3 mg/24 h.

Pour un enfant de cet âge et se référant toujours à nos tables préétablies, l'augmentation des 17-céto est normale; celle des 17-OH-CS est très impressionnante par son ampleur.

Huitième cas -

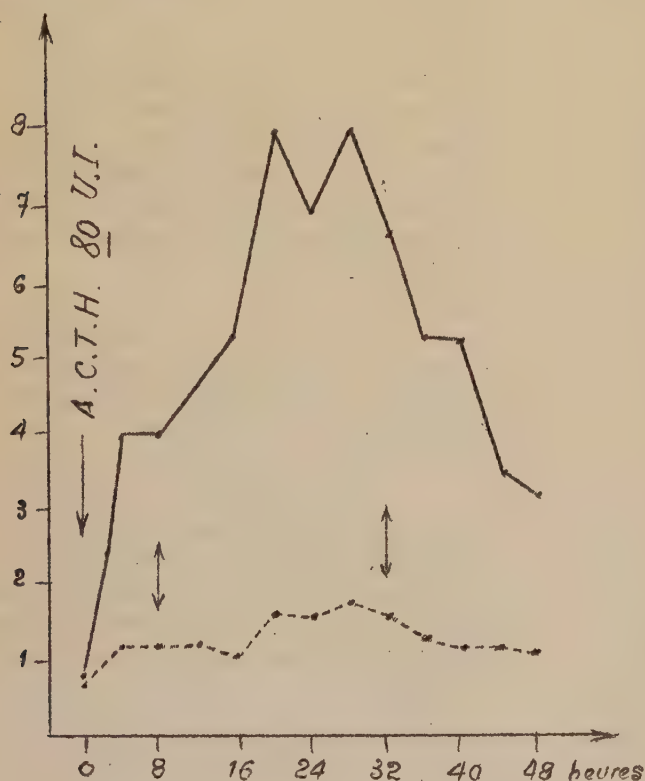


Fig. 14

L'enfant B... Manuel (fig. 14), garçon âgé de 15 ans 10 mois, mesurant 1 m. 50, pesant 38 kg, peut être considéré comme pubère. En effet il présente une pilosité pubienne à P 3, axillaire pas encore apparue, des testicules et une verge de morphologie adulte.

La courbe des 17-OH-CS est encore très ample. Non seulement élevée, son action se prolonge jusqu'à la 48ème heure. La flèche atteint son maximum à la 20ème heure (8 mg l); un plateau oscillant se maintient jusqu'à la 32ème heure. La descente est ensuite lente. Nous avons encore l'action maximale de l'ACTH entre la 8ème et la 32ème heure, mais prolongation de l'effet jusqu'à la 48ème heure et au-delà.

Les 17-céto : courbe en dôme, nette dont la flèche maximum se situe à la 28ème heure (1 mg 76/4 h).

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure :

- Chiffres de base	:	17-céto	=	4,6 mg/24 h
		17-OH-CS	=	5 " "
- Après ACTH 80 U.I.:		17-céto	=	8,4 " "
		17-OH-CS	=	37,2 " "
- Augmentation gl.	:	17-céto	=	+ 3,8 mg/24 h
		17-OH-CS	=	+ 32,2 " "

Chez cet enfant pubère de 15 ans, la réponse de la cortico-surrénale est très nette et supérieure aux taux jusque là préétablis.

Neuvième cas -

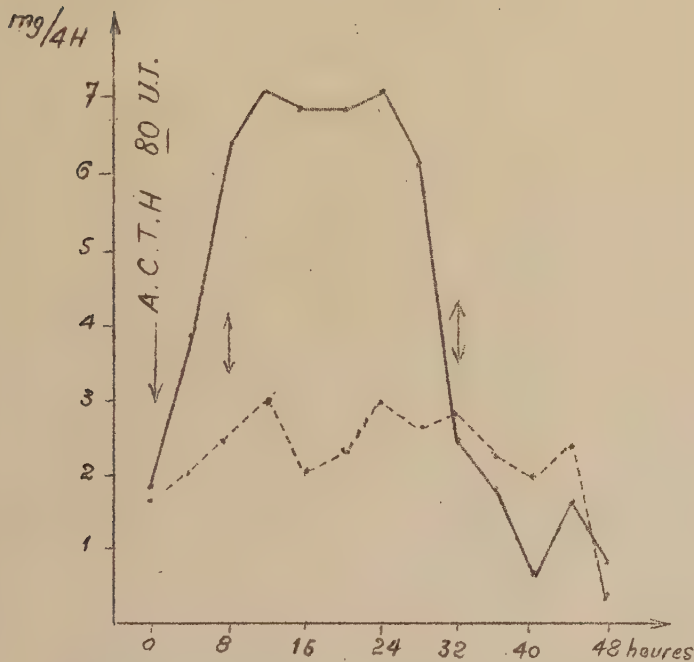


Fig. 15

L'enfant S... Michel (fig. 15), garçon de 15 ans, pubère, témoin normal, dont nous avons étudié la stimulation après 40 U.I. (cf. p. 56) a été ensuite stimulé avec 80 U.I. Dans un chapitre suivant nous comparerons les deux courbes. De toute manière chez cet enfant avec 80 U.I., l'effet est plus élevé et l'élimination globale beaucoup plus importante.

Pour les 17-OH-CS, on obtient, après une ascension normale rapide, une courbe en plateau caractéristique, se prolongeant sans oscillation entre la 8ème et la 28ème heure. Ce plateau est situé à 7 mg/4 h. La chute est aussi rapide que l'ascension et avant de reprendre son taux initial, la courbe passe à la 40ème heure à un taux minimum.

Les 17-céto sont ici nettement influencés par la stimulation. Atteignant sa flèche maximale vers la 12ème heure (3 mg/4 h) la courbe subit plusieurs oscillations entre 2 mg/4 h et 3 mg/4 h, puis redescend brusquement après la 44ème heure. L'effet est donc prolongé.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure :

Chiffres de base	:	17-céto	=	10,02 mg/24 h	
		17-OH-CS	=	10,86 " "	
Après ACTH 80 U.I.	:	17-céto	=	15,88 " "	
		17-OH-CS	=	36,77 " "	
Augmentation gl.	:	17-céto	=	+ 5,8	"
		17-OH-CS	=	+ 25,9	"

Il semble bien qu'avec 80 U.I. on ait obtenu une stimulation maximale. De toute manière l'action est prolongée.

Dixième cas -

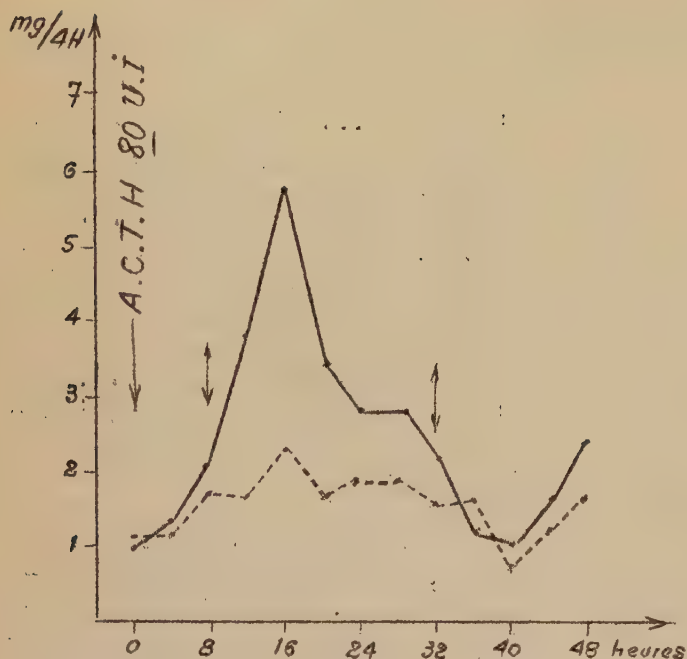


Fig. 16

L'enfant J... Lucien (fig. 16), 15 ans, pesant 48 Kg 100, mesurant 1 m. 60, témoin normal pubère : pilosités P 3 et A 2, verge et testicules de morphologie adulte, répond assez moyennement à la stimulation.

La courbe des 17-OH-CS est notamment assez peu élevée. Après l'injection d'ACTH, la pente d'ascension est d'abord assez lente jusqu'à la 8ème heure, puis s'élève entre la 8ème et la 16ème heure pour atteindre 5,7 mg/4 h.; ensuite elle redescend presque aussitôt assez lentement jusqu'à la 40ème heure où elle passe par un minimum et enfin augmente à nouveau jusqu'à la 48ème heure. L'effet maximum est situé vers la 16ème heure; il est donc bref.

La courbe des 17-céto augmente aussi jusqu'à la 16ème heure avec une flèche à 2,28 mg/4 h, puis reste oscillante et passe à la 40ème heure par un minimum.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure :

- Chiffres de base	:	17-céto	=	6,48 mg/24 h
		17-OH-CS	=	6 " "
- Après ACTH 80 U.I.	:	17-céto	=	10,8 " "
		17-OH-CS	=	20,7 " "
- Augmentation gl.	:	17-céto	=	+ 4,3 mg/24 h
		17-OH-CS	=	+ 14,7 " "

L'élimination globale, pour un enfant pubère, est donc peu élevée.

En conclusion avec 80 U.I., il semble que dans la plupart des cas on obtienne une réponse maximale, l'action est un peu plus prolongée mais ne dépasse pas 48 heures, les flèches sont plus élevées.

Il semble bien que cette dose est suffisante pour obtenir une stimulation correcte chez les enfants au-dessus de 2 ans.

Dans la série suivante, nous verrons si avec une dose plus forte de 120 U.I. nous obtenons encore des éliminations plus importantes des stéroïdes.

d) Après stimulation par 120 unités d'ACTH-retard, nous avons cinq courbes.

Premier cas -

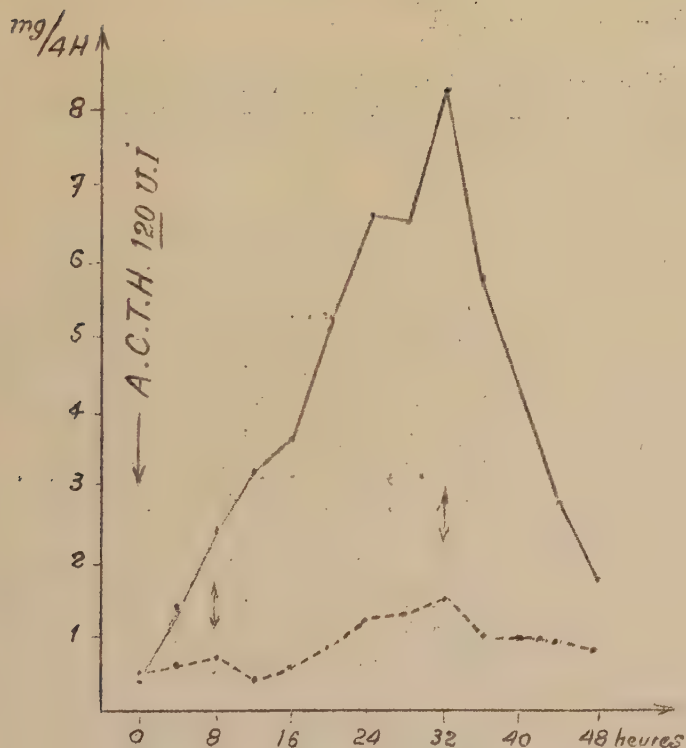


Fig. 17

L'enfant N... Jean-Lucien (fig. 17), garçon de 11 ans, non pubère dont nous avons déjà étudié l'élimination après 80 U.I. (cf. p. 61) a été aussi stimulé avec 120 U.I. d'ACTH. Nous comparerons plus loin les deux courbes.

Notons que chez cet enfant, les volumes urinaires sont peu élevés. Le maximum en 4 heures étant de 136 cc et le minimum de 34 cc ! Pendant les trois jours du test l'enfant a uriné : le premier jour : 695 cc, le second : 598 cc et le troisième 381 cc.

Pourtant lorsque la courbe corrigée par rapport à la créatininurie moyenne est établie, on se rend compte qu'elle est régulièrement croissante et décroissante, sans oscillation ou chiffres anormaux. Ceci confirme bien la validité de notre expé-

rience et combien nous avons eu raison de nous reporter à la créatininurie moyenne comme valeur à peu près stable. Allant plus loin, ceci nous laisse supposer que les stéroïdes filtrent bien à travers le néphron malgré un volume urinaire très faible.

La courbe des 17-OH-CS augmente régulièrement et progressivement jusqu'à la 32ème heure où elle atteint sa flèche maxima (8 mg 28/4 h); puis elle décroît régulièrement jusqu'à la 48ème heure. La courbe est ainsi presque symétrique. A la 48ème heure, l'action n'est pas complètement épuisée puisque le taux reste à 1 mg 80/4 h alors qu'il était à 0 mg 41/4 h dans le premier bocal.

La courbe des 17-céto est moins explicite; elle atteint sa flèche maxima à la 32ème heure (1 mg 53/4 h) puis reste relativement étale à 1 mg/4 h jusqu'à la 48ème heure.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure :

- Chiffres de base	:	17-céto	=	2,76 mg/24 h
		16-OH-CS	=	2,46 " "
- Après ACTH 120 U.I.:		17-céto	=	5,97 " "
		16-OH-CS	=	33,50 " "
- Augmentation gl.	:	17-céto	=	+ 3,2 " "
		17-OH-CS	=	+ 31

Le résultat de cette première stimulation à 120 U.I. est que le sommet de la courbe d'élimination des 17-OH-CS est plus tardif, plus élevé; par conséquent l'action se prolonge.

Deuxième cas -

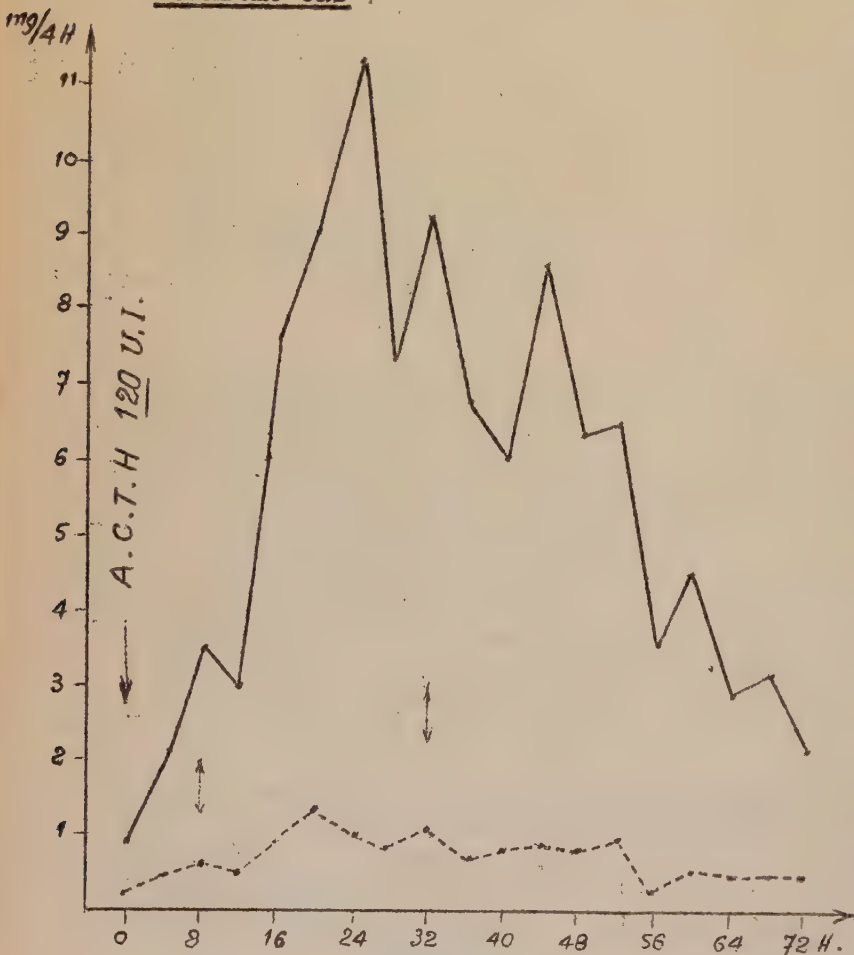


Fig. 18

L'enfant B... Patrick (fig.18) a aussi été stimulé par 120 U.I. Nous avons étudié précédemment les courbes obtenues chez cet enfant après stimulations par 40 U.I., 40 U.I. x 2 et 80 U.I. (cf. p. 53, 57 et 63).

Ici les urines ont été prélevées jusqu'à la 72ème heure dans 18 bocal échelonnés toute les quatre heures.

La courbe des 17-OH-CS est très élevée et surtout très étalée dans le temps; c'est certainement la stimulation la plus prolongée que nous ayons obtenue. La pente d'ascension est rapide, atteignant à la 24ème heure sa flèche maxima (11,4 mg/4 h), puis la descente est aussi lente se prolongeant jusqu'à la 72ème heure et très probablement au-delà. En effet, les taux restent au-dessus de 6 mg/4 h jusqu'à la 52ème heure, et à la 72ème heure ils sont encore à 2,3 mg/4 h.

Les 17-céto s'élèvent assez peu pour atteindre seulement le chiffre de 1,3 mg/4 h.

L'augmentation globale de la 8ème à la 32ème heure :

- Chiffres de base	:	17-céto	=	1,1	mg/24 h
		17-OH-CS	=	5,28	" "
- Après ACTH 120 U.I.:		17-céto	=	5,62	" "
		17-OH-CS	=	47,83	" "
- Augmentation gl.	:	17-céto	=	+ 4,5	mg/24 h
		17-OH-CS	=	+ 42,5	" "

Ce sont des taux très élevés et pourtant nous ne saisissons dans le test standard durant 24 heures qu'une partie de cette stimulation qui s'échelonne comme nous l'avons vue jusqu'à la 72ème heure.

Troisième cas -

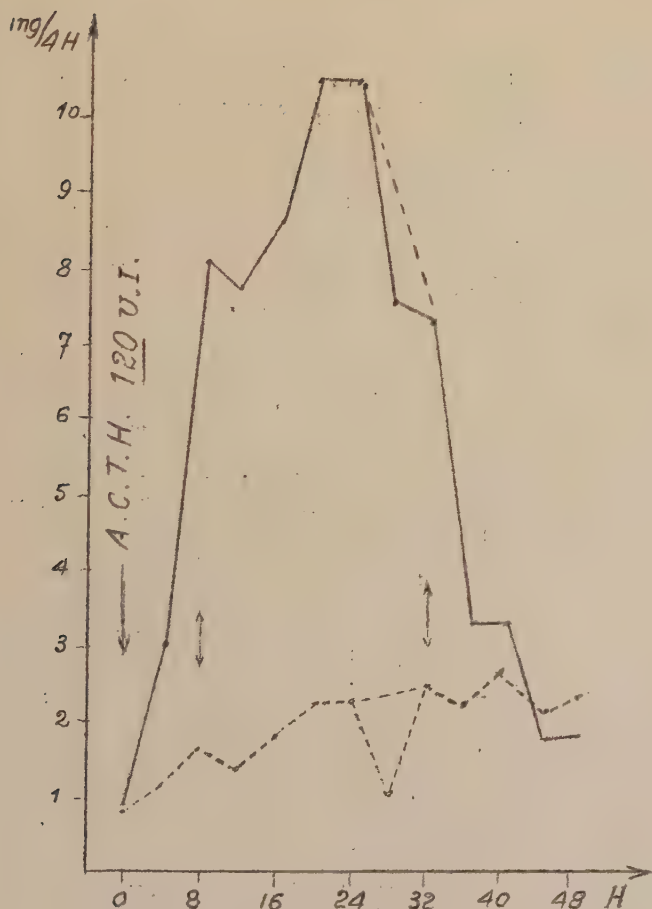


Fig.19

L'enfant A... Xavier (fig. 19), 13 ans, garçon opéré pour hypospadias, pris comme témoin normal, mesurant 1 m. 38 et pesant 31 kg 500.

Les volumes urinaires sont variables mais sans excès; par contre dans le 8ème bocal nous avons une créatininurie à 0,36g, ce qui est trop élevé et anormal surtout pour un bocal contenant 90 cc d'urine. Aussi nous avons, sur la courbe en traits pleins, calculé les 17-OH-CS et les 17-céto en fonction de ce chiffre et, en pointillés, nous avons tracé la courbe ne tenant pas compte de ce prélèvement. Quoiqu'il en soit l'élimination est très nette.

Les 17-OH-CS augmentent nettement en deux temps; d'abord rapidement jusqu'à la 8ème heure puis plus lentement, atteignant de la 20ème à la 24ème heure le taux de 10,5mg/4h; ensuite la descente se fait aussi en deux temps, lentement jusqu'à la 32ème heure puis plus rapidement. Ainsi entre la 8ème et la 32ème heure, les taux sont très élevés.

Les 17-céto subissent une augmentation lente et peu importante, passant après la 20ème heure au-dessus de 2 mg/4 h jusqu'à la fin des prélèvements.

L'augmentation globale est la suivante :

- Chiffres de base :	17-céto	=	5,22 mg/24 h
	17-OH-CS	=	5,46 " "
- Après ACTH 120 U.I.:	17-céto	=	11,28 " "
	17-OH-CS	=	52,10 " "
- Augmentation gl. :	17-céto	=	+ 6,06 mg/24 h
	17-OH-CS	=	+ 46,6 " "

En conclusion, forte élimination de 17-OH-CS jusqu'à la 32ème heure.

Quatrième cas -

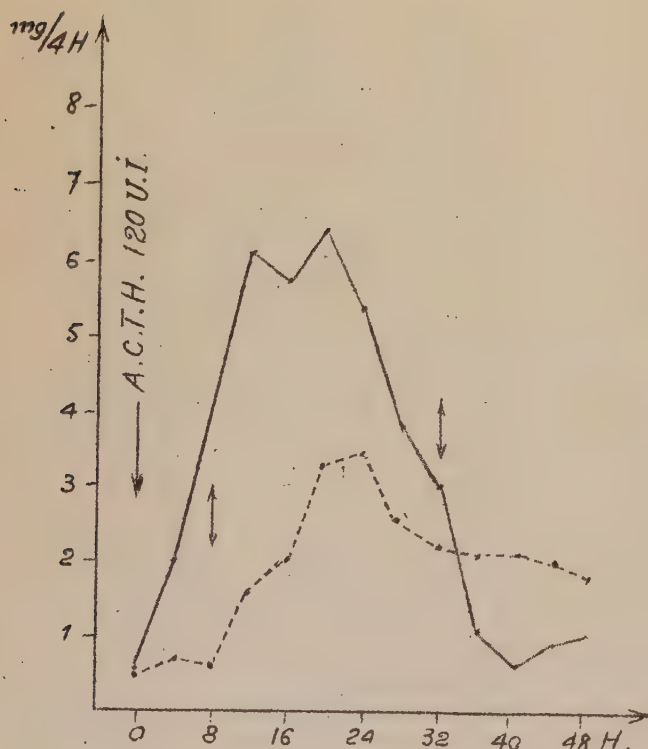


Fig. 20

L'enfant B... Gérard (fig.20), 14 ans 3 mois, garçon non pubère dont nous avons étudié la stimulation après injection de 40 unités d'ACTH (cf. p.55), répond assez peu d'une manière presque identique à une stimulation par 120 U.I.

Les volumes urinaires sont aussi variables, probablement influencés par les boissons. Pour les 17-OH-CS, le plateau est atteint à la 12ème h durant jusqu'à la 20ème h aux environs de 6mg/4h, puis la courbe redescend pour passer par un minimum à la 40ème heure et reaugmenter ensuite. L'élimination des 17-OH-CS n'est ni plus élevée, ni plus étalée dans le temps qu'après la stimulation par 40 U.I.; on note toutefois un léger décalage vers la droite.

Par contre les 17-céto subissent une augmentation nette (mais il est à noter que nous avons obtenu à peu près les mêmes résultats avec 40 U.I. d'ACTH). Ils passent

de 0,5 mg/4 h à 3,4 mg/4h atteignant ce chiffre vers la 20ème et la 24ème h., puis redescendent lentement en restant à la 48ème heure au-dessus de leur valeur initiale.

L'augmentation globale est la suivante :

- Chiffres de base	:	17-céto	=	3 mg/24h
		17-OH-CS	=	4,8 mg/24h
- Après ACTH 120 U.I.:		17-céto	=	3 mg/24h
		17-OH-CS	=	30,3 mg/24h
- Augmentation gl.	:	17-céto	=	+ 12 mg/24h
		17-OH-CS	=	+ 25,5 mg/24h

Ces valeurs globales sont élevées pour les 17-céto et relativement faibles pour les 17-OH-CS.

Cinquième cas -

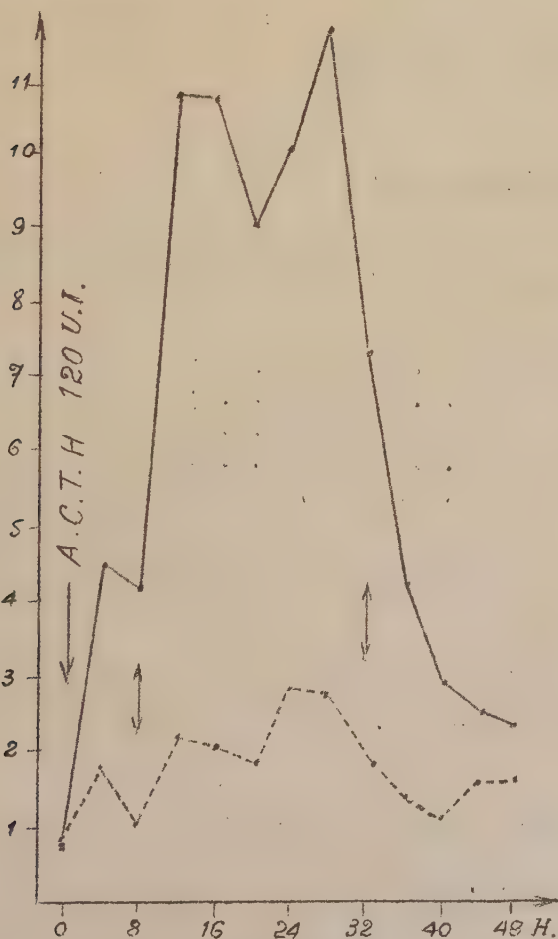


Fig. 21

L'enfant B... Manuel (fig. 21), 15 ans 1/2 dont nous avons étudié l'élimination après stimulation de 80 U.I. (cf. p. 64) répond très bien à 120 U.I..

L'augmentation des 17-OH-CS est brutale : à la 12ème heure on obtient 10,74 mg/4 h. Cette élimination élevée persistera en plateau avec quelques oscillations jusqu'à la 28ème heure où le chiffre de 11,7 mg/4 h est atteint. Ensuite le retour à l'élimination de base se fait rapidement. On a à la 40ème heure une élimination inférieure à 3 mg mais le taux reste à la 48ème heure supérieur à 2 mg.

L'augmentation des 17-céto est assez nette. De 0,65 mg/4 h comme élimination de base, on atteint par paliers successifs à la 24ème heure le taux de 2,88 mg/4 h. Ensuite retour à 1,10 mg/4 h à la 40ème heure puis légère réascension.

L'augmentation globale est assez élevée :

- Chiffres de base	:	17-céto	=	3,9 mg/24 h
		17-OH-CS	=	3,8 " "
- Après ACTH 120 U.I.:		17-céto	=	13,6 " "
		17-OH-CS	=	59,2 " "
- Augmentation gl.	:	17-céto	= +	9,7 mg/24 h
		17-OH-CS	= +	55,4 " "

Par conséquent avec 120 unités, on obtient ici une élimination très ample, mais dont la durée n'excède pas 32 à 40 heures après l'injection.

En conclusion, avec 120 U.I., l'élimination est le plus souvent prolongée, dans quelques cas plus élevée. L'augmentation globale en 24 heures se rapproche de celle de la stimulation par 80 U.I.. En effet, de la 8ème à la 32ème heure, on ne saisit qu'une partie de cette stimulation qui, souvent, se prolonge au-delà de la 32ème heure. Par conséquent, pour le test standard de 24 heures, la dose de 80 U.I. semble suffisante.

Après avoir étudié chaque courbe séparément, nous allons comparer chez un même enfant des réponses différentes obtenues avec des doses variables d'ACTH.

2/- Comparaison des représentations graphiques.

Chez un même sujet, nous avons pu pratiquer des stimulations avec des doses différentes en espaçant les épreuves. Nous avons ainsi cinq enfants :

S... Michel,	stimulé avec	40 U.I. et 80 U.I. ;
B... Gérard,	" "	40 U.I. et 120 U.I. ;
N... J.-Lucien,	" "	80 U.I. et 120 U.I. ;
B... Manuel,	" "	80 U.I. et 120 U.I. ;
B... Patrick,	" "	40 U.I., 40 U.I x 2, 80 U.I. et 120 U.I.

Pour chaque enfant, nous comparerons les courbes ainsi obtenues; mais pour les détails numériques nous renvoyons au chapitre précédent.

D'emblée, dans tous les cas, on se rend compte que ce sont surtout les 17-OH-CS qui varient nettement suivant la dose, mais il est intéressant d'interpréter aussi l'élimination des 17-céto.

1) L'enfant S... Michel, 15 ans, pubère : (fig. 22).

- Le premier test avec 80 U.I. a été effectué le 9/10/57;

- Le deuxième test avec 40 U.I. a été effectué six jours après le 15/10/57.

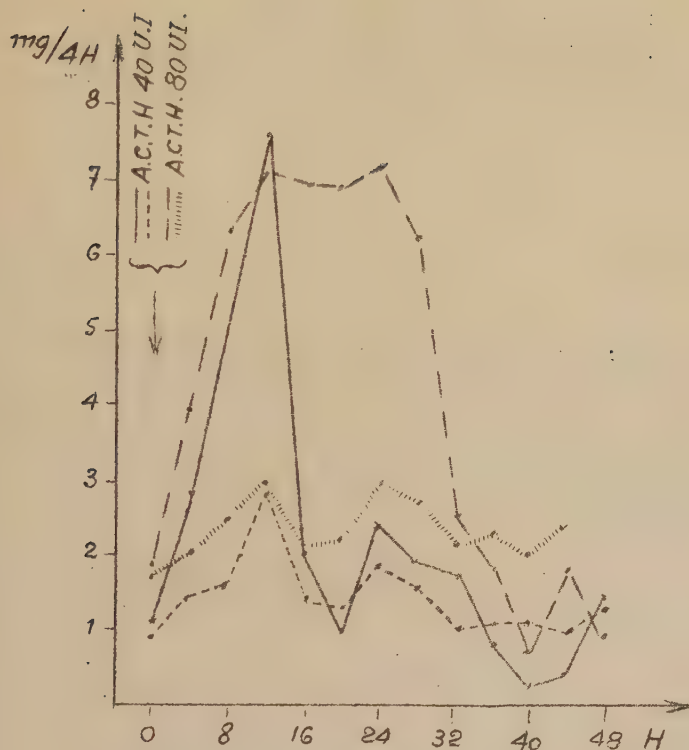


Fig. 22.

Entre ces deux stimulations l'intervalle est assez rapproché.

a - Pour les 17-OH-CS : On obtient avec 40 U.I. une pente d'ascension nette, avec une flèche à la 12ème heure dépassant 7 mg/4 h, puis le taux vers la 16ème heure revient presque aussitôt à sa valeur initiale. Action donc nette et brève.

Avec 80 U.I., la flèche à 7 mg/4 h est atteinte aussi à la 12ème heure mais la prolongation de l'effet se traduit par un plateau continu jusqu'à la 28ème heure, puis le taux ne revient à sa valeur initiale que vers la 36ème heure. Par conséquent, action nette et plus prolongée jusqu'à la 32ème heure.

La différence entre les deux courbes est nette :

- flèche identique;
- mais prolongation de l'effet avec 80 U.I.

Cette prolongation se saisit facilement sur l'augmentation globale (en effet dans les deux cas entre la 8ème et la 32ème heure on saisit toute la stimulation) :

avec 40 U.I.	:	17-OH-CS	=	+ 9,7 mg/24 h
avec 80 U.I.	:	"n"	=	+ 25,9 " "

b - Pour les 17-cétostéroïdes : Les courbes sont aussi différentes. Avec 40 U.I., la flèche est atteinte à la 12ème heure puis le taux revient lentement à la normale vers la 32ème heure.

Avec 80 U.I., la flèche identique est atteinte à la 12ème heure mais l'action se prolonge assez longtemps au-delà de la 32ème heure jusqu'à la 44ème heure. De plus, ici, la valeur de base était plus élevée ce qui diminue l'augmentation globale en 24 heures.

Par conséquent, pour ces deux courbes on a :

- flèche identique;
- mais prolongation de l'effet avec 80 U.I.

Cela ne se traduit pas dans l'augmentation globale pour deux raisons : avant la stimulation à 80 U.I. l'élimination de base était assez élevée; de plus, on ne peut pas saisir de la 8ème à la 32ème heure toute l'élimination.

On obtient :

avec 40 U.I. = + 5,2 mg/24 h
avec 80 U.I. = + 5,8 " "

Par conséquent, chez cet enfant, aussi bien pour les 17-OH-CS que pour les 17-céto, il y a une nette différence entre la stimulation par 40 et celle par 80 unités.

2) L'enfant B... Gérard, 14 ans 3 mois, non pubère : (fig. 23).

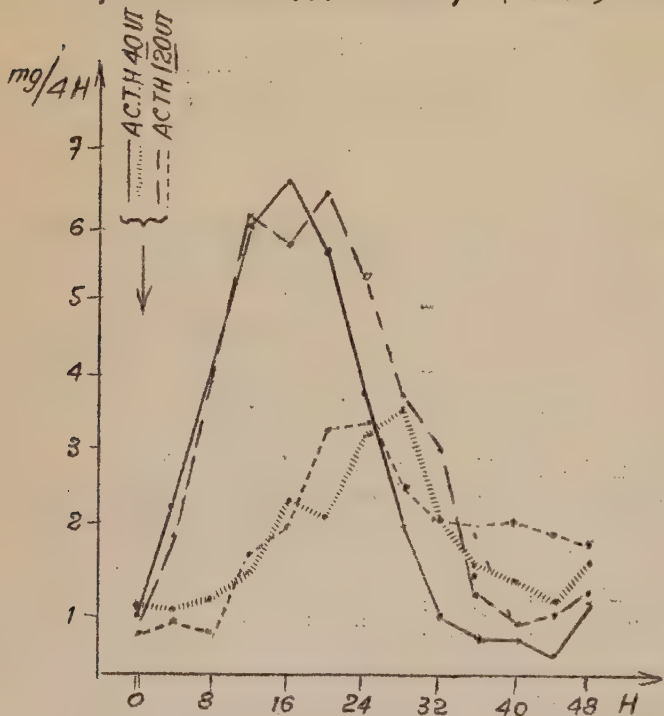


Fig. 23

- Le premier test avec 120 U.I. a été effectué le 9/1/58;
- Le deuxième test avec 40 U.I. a été effectué le 15/1/58.

Entre les deux stimulations il y a donc un intervalle de 6 jours.

- a - pour les 17-OS-CS : On obtient avec 40 U.I. une pente d'ascension nette avec maximum vers la 12ème et 16ème heure (6,6 mg/4 h); le taux revient à la normale vers la 32ème heure.

Avec 120 U.I., on a un plateau maximum atteint également vers la 12ème, 15ème et 20ème heure (autour de 6 mg/4 h) puis le taux redevient normal vers la 36ème heure.

La différence entre les deux courbes est sensible sans être importante :

- même maximum;
- prolongation de l'effet avec 120 U.I. pendant quatre heures de plus.

Ceci se traduit sur l'augmentation globale par les chiffres suivants :

avec 40 U.I. = + 19,8 mg/24 h
avec 120 U.I. = + 25,5 " "

b - Pour les 17-céto : les courbes sont peu différentes. Paradoxalement, c'est avec la stimulation par 40 U.I. qu'on obtient une courbe déplacée sur la droite par rapport à celle obtenue avec 120 U.I.

Toutefois, l'augmentation globale est différente :

avec 40 U.I. = + 9,3 mg/24 h
avec 120 U.I. = + 12 " "

L'élimination des stéroïdes avec une stimulation par 120 U.I. est donc plus importante.

Par conséquent, chez cet enfant, il y a une différence sensible entre les deux stimulations. Mais il semble toutefois qu'avec 80 unités au lieu de 120 unités, on aurait obtenu un effet identique.

3) L'enfant N... Jean-Lucien, 11 ans, non pubère : (fig. 24)

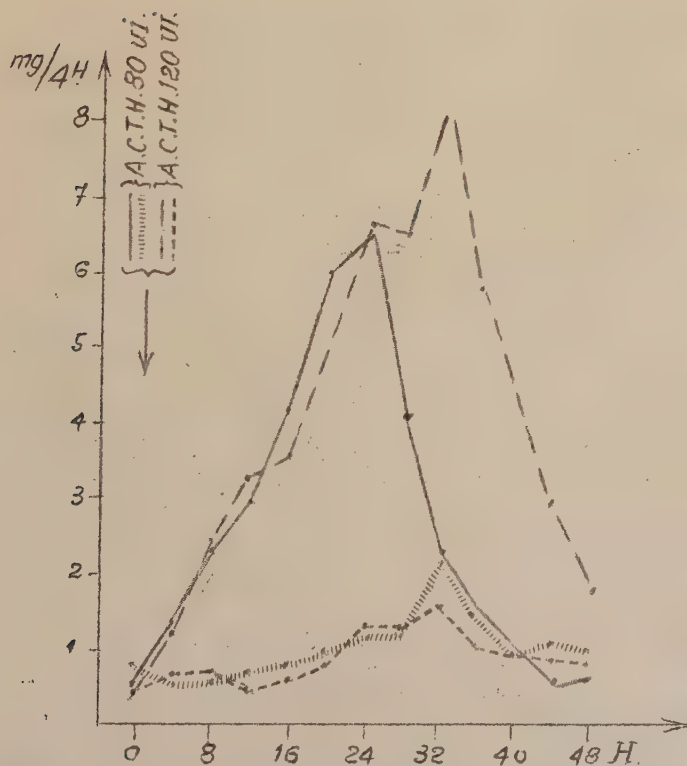


Fig. 24

- Le premier test avec 80 U.I. a été pratiqué la 1ère semaine du 12/57;

- Le deuxième test avec 120 U.I. a été pratiqué le 13 et 14/12/57.

L'écart est donc peu important entre les deux tests.

a - pour les 17-OH-corticoides : Avec 80 U.I. on obtient une flèche maximale à 6,5 mg/4 h à la 24ème heure; le retour à un taux normal s'effectue à la 44ème heure.

Avec 120 U.I., la flèche maximale à 8,28 mg/4 h est atteinte à la 32ème heure; à la fin du test, soit à la 48ème heure, le taux des 17-OH-CS reste encore élevé.

On remarque une différence sensible sur les chiffres de l'augmentation globale, puisque nous avons :

avec 80 U.I. = + 22,9 mg/24 h
avec 120 U.I. = + 31 " "

b - Pour les 17-cétostéroïdes : les courbes sont presque identiques; paradoxalement la flèche avec stimulation par 80 unités est plus élevée, les chiffres d'augmentation globale étant presque identiques :

avec 80 U.I. = + 3 mg/24 h
avec 120 U.I. = + 3,2 " "

Par conséquent, chez cet enfant, la différence est nette uniquement pour les 17-OH-CS. Nous obtenons avec 120 U.I. une courbe nettement plus élevée, une action plus prolongée qu'avec une stimulation à 80 U.I.

4) L'enfant B... Manuel, 15 ans 10 mois, pubère : (fig. 25)

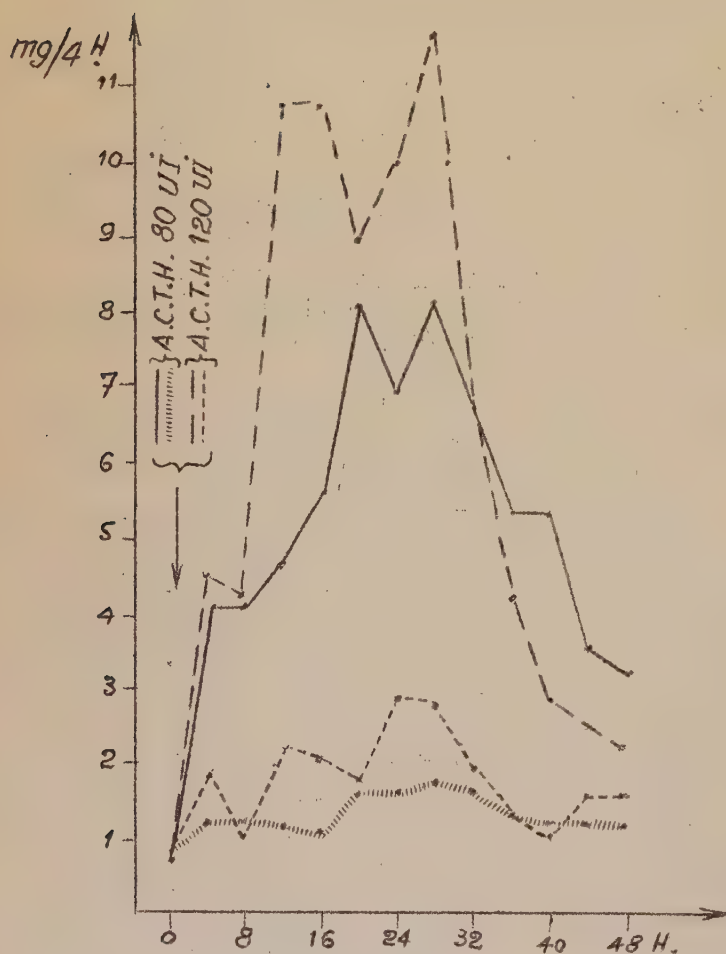


Fig. 25

- Le premier test avec 80 U.I. a été pratiqué la 1ère semaine/12/57;
- Le deuxième test avec 120 U.I. a été pratiqué le 11/12/57.
- a - Pour les 17-OH-CS : avec 80 U.I. nous obtenons une courbe assez élevée dont le plateau se maintient entre 7 et 8 mg/4 h de la 20ème à la 28ème heure. Puis descente mais le taux des 17-OH-CS est encore à la 48ème heure de 3 mg/4 h.

Avec 120 U.I., on obtient une courbe encore plus élevée avec un plateau situé autour de 10 ou 11 mg/4 h entre la 12ème et la 28ème heure; la descente est ensuite rapide avec un taux à la 48ème heure de 2,25 mg/4 h.

Ces deux courbes ont presque la même durée mais celle après stimulation par 120 unités est beaucoup plus élevée.

Cela se traduit sur l'augmentation globale par les chiffres suivants :

avec 80 U.I. = + 32,2 mg/24 h
avec 120 U.I. = + 55,4 " "

b - Pour les 17 céto : les courbes sont différentes. Celle après stimulation par 120 U.I. est plus élevée ce qui se traduit sur les chiffres de l'augmentation globale :

avec 80 U.I. = + 3,8 mg/24 h
avec 120 U.I. = + 9,7 " "

Par conséquent, chez cet enfant, avec une stimulation plus forte, l'élimination des stéroïdes n'est pas plus prolongée mais beaucoup plus ample.

5) Enfin nous étudierons le dernier cas : un enfant chez qui, dans le cadre de la thérapeutique, on a pratiqué cinq "explorations dynamiques du cortex".

Agé de 11 ans 1/2, l'enfant B.... Patrick, taille 1 m. 52, poids 37 kg 400, ne présentant aucun signe de puberté : P = 0, A = 0, verge = 22, testicule = 6, convalescent de méningite tuberculeuse, a été pris comme témoin normal durant sa longue hospitalisation. (fig. 26)

Chez cet enfant, on a pratiqué à des dates différentes plusieurs stimulations du cortex, dont certaines rentraient dans le cadre de la thérapeutique. Ainsi ont été pratiqués :

- Le 4/10/57 un test avec 80 U.I. d'ACTH dont le résultat est très nettement positif.
- Le 15/10/57 un test avec 40 U.I. d'ACTH. La surrénale répond très bien.
- Le 1/11/57 un test avec 40 U.I. x 2 à 12 heures d'intervalle. Ce test ayant donné une stimulation très minime, on sera amené à le recommencer ultérieurement.
- Le 12/11/57 un test avec 120 U.I. Le cortex répond très bien et l'action se prolonge au-delà de la 48ème heure. Ici nous avons recueilli les urines jusqu'à la 72ème heure.
- Le 26/11/57 une nouvelle stimulation avec 40 x 2 est faite; elle donne une réponse nette mais peu ample et peu prolongée.

Nous constatons donc qu'après deux réponses nettes, nous avons des tests dont les chiffres sont moins élevés. Or entre chaque injection, il y avait un écart de 10 à 15 jours; la surrénale avait largement le temps de reconstituer tous ses stéroïdes. On sait de plus qu'un traitement à l'ACTH est souvent prolongé pendant plusieurs jours. Ici on se demande s'il n'y a pas interférence entre deux injections : cela expliquerait les taux assez bas obtenus avec 40 U.I. x 2 (dans les 3ème et 5ème stimulations); or les 2ème et 4ème stimulations, ayant été très positives, on est en droit de se

demandeur si entre temps la surrénale a reconstitué tout son stock de stéroïdes. En fait cette explication est peu satisfaisante puisque nous savons que l'ACTH n'agit pas en produisant une excrétion brutale de stéroïdes pré-existant, mais plutôt en favorisant leur biosynthèse.

Quoiqu'il en soit, chez l'enfant B... Patrick, les deux stimulations avec 40 x 2 ont été peu intenses, les trois autres étant d'autant plus intenses que la dose d'ACTH-retard était plus élevée.

a - Pour les 17-OH-CS : Avec 40 U.I. l'effet est assez rapide, net à la 12ème heure, maximum à la 20ème heure, décroissant à partir de la 28ème heure; revenu à la 40ème heure à un taux presque normal (fig. 26 a).

Avec 80 U.I., l'effet est aussi rapide, très net à la 16ème heure, maximum à la 28ème heure, décroissant à partir de la 32ème heure, revenu à la 44ème heure à un taux presque normal. La courbe par rapport à la précédente est déplacée sur la droite, l'effet durant quatre heures de plus et le plateau maximal étant nettement marqué. Les éliminations globales sont assez peu différentes (fig. 26c).

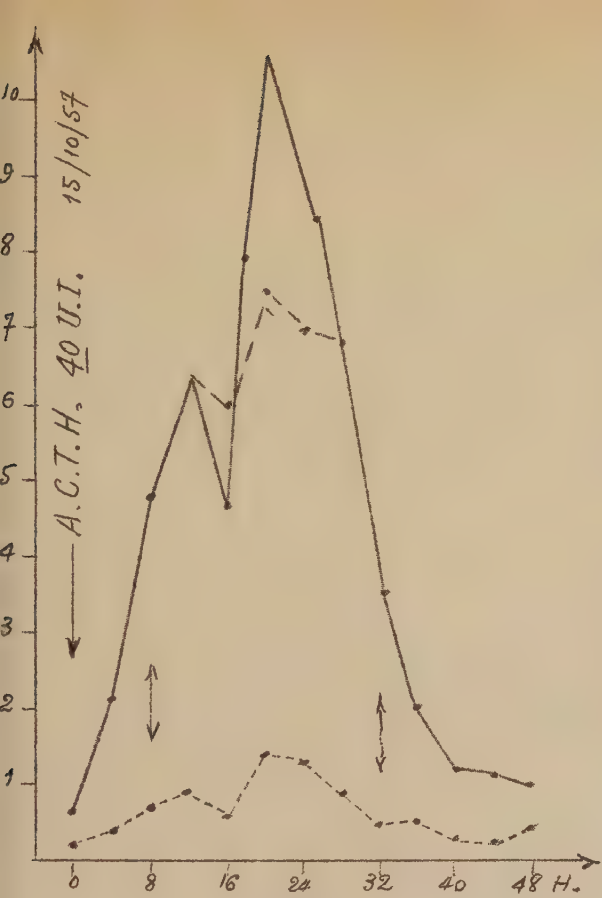
Avec 120 U.I., toujours même départ de la courbe; mais cette dernière est progressivement ascendante jusqu'à la 24ème heure où sa flèche alors maximale dépasse nettement les maximums atteints avec 40 puis 80 unités. Ensuite, lentement, décroissante par oscillations; à la 52ème heure, le taux des 17-OH-CS est encore assez élevé au-dessus de 6 mg/4 h et à la 72ème heure les chiffres ne sont pas tout à fait revenus à la normale. Avec 120 U.I., la courbe est donc encore plus déplacée vers la droite, la flèche maximale est plus élevée et surtout l'action se prolonge bien au-delà de la 48ème heure (fig. 26d).

Comme à la 72ème heure, le taux des 17-OH-CS est encore au-dessus de 2 mg/4 h, on se demande quel sera le comportement ultérieur de la surrénale: est-ce que le taux redeviendra tout de suite normal ou faudrait-il quelques heures ou quelques jours ? Ce qui revient à essayer d'interpréter la cinquième stimulation avec 40 U.I. x 2, pratiquée quatorze jours après et inférieure à la moyenne normale comme nous l'avons vu. S'agit-il alors d'un hasard, d'un défaut de résorption ou d'une difficulté, pour la surrénale, de reconstituer ses 17-OH-CS après une réponse aussi nette ?

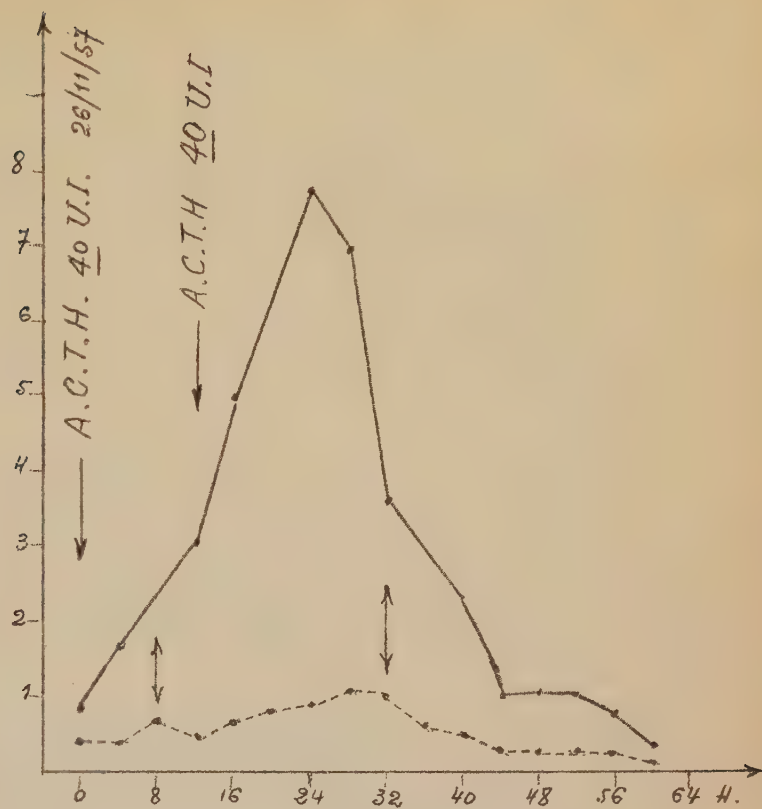
Cela nous amène à discuter la répétition des tests et les limites d'action de l'ACTH suivant les doses utilisées et leur horaire d'injection. Mais ce sujet dépasse le cadre de cette étude.

En conclusion, pour les 17-OH-CS, chez cet enfant, on peut dire :

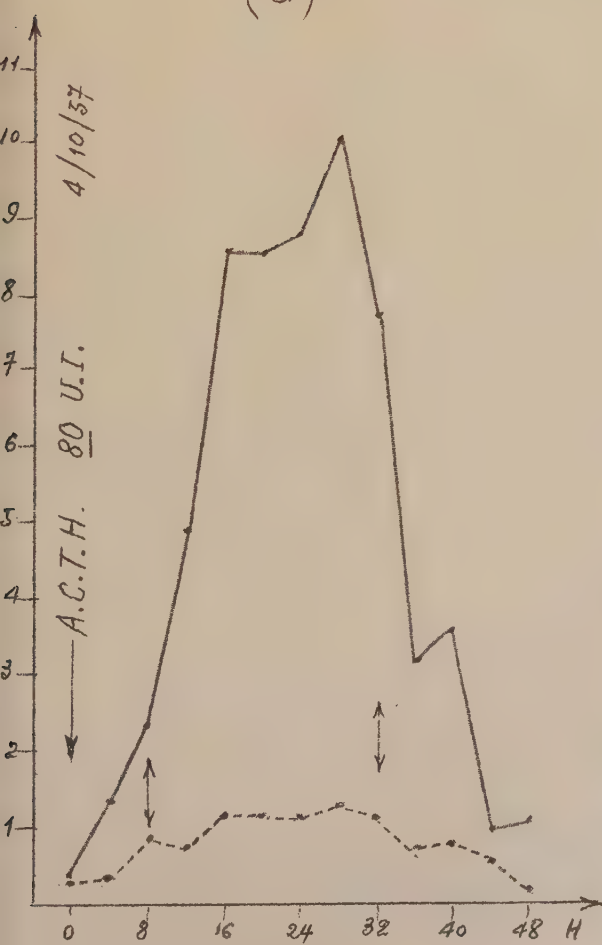
- les test avec deux injections (40 U.I. x 2) ont été peu probants;
- avec une injection le taux d'élimination est d'autant plus élevé et prolongé que la dose est plus forte. Mais cette action prolongée ne se traduit pas sur l'augmentation globale en 24 h (qu'elle soit calculée entre la 8ème et la 32ème heure ou entre la 12ème et la 36ème heure).



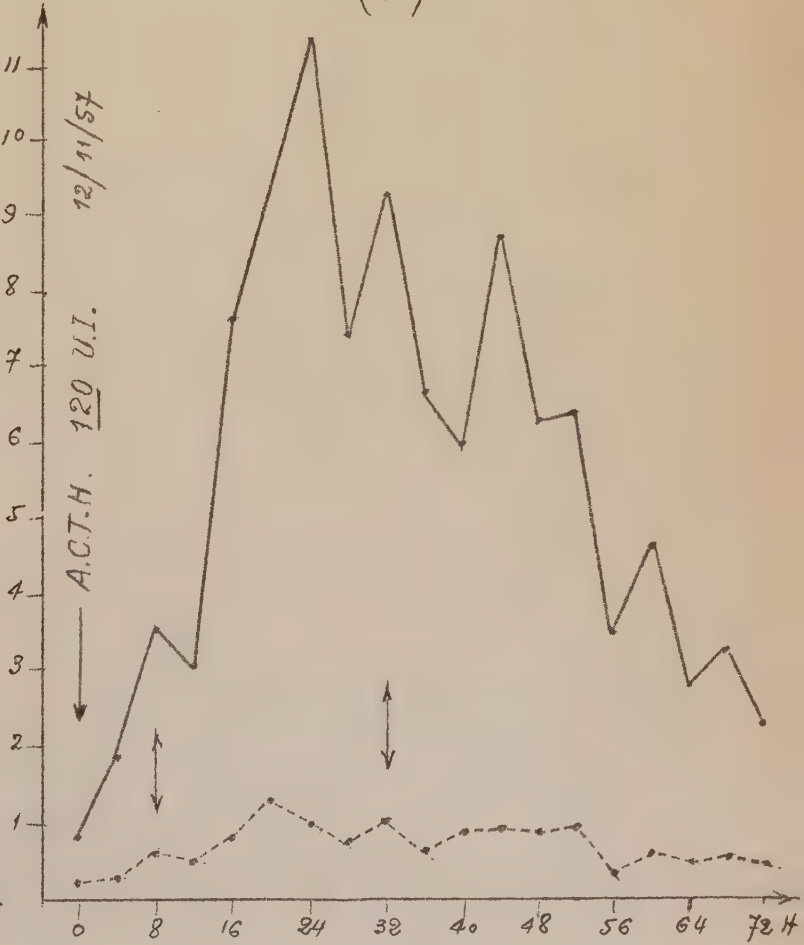
(a)



(b)



(c)



(d)

En effet, il faudra calculer l'élimination globale au moins sur 48 heures et plus pour saisir toute l'action de 120 unités d'ACTH.

Par exemple, chez cet enfant, l'augmentation globale entre la 8ème et la 32ème heure, qu'il s'agisse de 40 U.I., 80 U.I. ou 120 U.I., oscille autour de 40 mg/24 h avec paradoxalement le chiffre maximum atteint avec 80 U.I. Nous avons :

avec 40 U.I.	=	+ 38,2 mg/24 h
avec 80 "	=	+ 46,5 " "
avec 120 "	=	+ 42,5 " "

Par conséquent (nous reviendrons sur cette donnée), la stimulation avec 80 U.I. nous semble largement suffisante pour explorer l'activité d'une surrénale.

b - Pour les 17-céto : l'interprétation est beaucoup moins intéressante. Certes dans tous les cas, il y a une augmentation de leur élimination, mais elle ne semble nettement pas proportionnelle à la dose employée. En étudiant de près les courbes et en les superposant, on se rend compte qu'avec 40, 40 x 2, 80 et 120 U.I. les flèches d'augmentation sont identiques.

Par contre, la prolongation de l'effet varie avec les doses :

pour 40 U.I.	vers la 36ème heure
" 40 U.I. x 2	vers la 40ème heure
" 80 U.I.	vers la 44ème heure
" 120 U.I.	vers la 52ème heure,

le taux d'élimination revenant à sa valeur de base.

Ceci est donc caractéristique mais n'influence absolument pas l'élimination de 24 heures (par exemple entre la 8ème et la 32ème heure); on obtient comme augmentation globale :

avec 40 U.I.	=	+ 4,8 mg/24 h
avec 80 U.I.	=	+ 5,1 " "
avec 120 U.I.	=	+ 4,5 " "

Ceci pourrait paraître paradoxal, mais nous avons vu que surtout une prolongation de l'effet était obtenue par des doses élevées. Cela confirme bien que pour effectuer un "test standard", de 24 heures, il n'est pas nécessaire d'employer des doses d'ACTH dépassant 80 U.I.

Telle est la comparaison très instructive des représentations graphiques. Avant de conclure ce travail, nous allons dans le troisième paragraphe, étudier les courbes à 80 U.I. et les représenter en pourcentage.

3/- Représentation graphique moyenne des dix stimulations par 80 U.I. ;
représentation en pourcentage des courbes des 17-OH-corticoïdes.

a) Courbe moyenne des 10 stimulations par 80 U.I. chez des enfants d'âges différents (de 5 à 15 ans) :

Nous avons additionné tous les chiffres obtenus à la même heure, puis nous avons fait la moyenne. Ainsi nous avons obtenu les résultats suivants qui ont permis de tracer la courbe moyenne :

1 - Chiffres de base avant ACTH (bocal zéro) :

17-OH-CS = 0,7 mg/4 h soit 4,2 mg/24 h
17-céto = 0,6 " " " 3,6 " "

2 - Après stimulation par 80 U.I. d'ACTH-retard en une injection, on trouve :

					17-OH-CS	17-céto
Bocal N°	1	jusqu'à la 4ème heure			1,9 mg/4 h	0,75 mg/4 h
" "	2	" "	8ème	"	2,9 " "	0,95 " "
" "	3	" "	12ème	"	3,9 " "	1 " "
" "	4	" "	16ème	"	4,9 " "	1 " "
" "	5	" "	20ème	"	5,5 " "	1,2 " "
" "	6	" "	24ème	"	5,1 " "	1,3 " "
" "	7	" "	28ème	"	5,4 " "	1,3 " "
" "	8	" "	32ème	"	4 " "	1,3 " "
" "	9	" "	36ème	"	2,8 " "	1 " "
" "	10	" "	40ème	"	2,2 " "	0,85 " "
" "	11	" "	44ème	"	1,7 " "	1 " "
" "	12	" "	48ème	"	1,7 " "	0,85 " "

A partir de ces chiffres nous avons pu établir une courbe moyenne que nous ne représenterons pas ici puisque les valeurs numériques sont exposées dans le tableau ci-dessus.

On note que l'augmentation maxima se situe largement entre la 8ème et la 32ème heure. Toutefois l'effet se prolonge au-delà de la 32ème heure.

3- L'augmentation globale de cette stimulation moyenne est la suivante :

17-céto	: de la 8ème à la 32ème heure = + 7,1 mg/24 h
"	: de la 12ème à la 36ème heure = + 7,1 " "
17-OH-CS	: de la 8ème à la 32ème heure = + 28,8 mg/24 h
"	: de la 12ème à la 36ème heure = + 27,7 " "

On confirme ainsi une fois de plus qu'il y a peu de différence entre les chiffres obtenus avec un recueil d'urine situé entre la 8ème et la 32ème heure et un recueil situé entre la 12ème et la 36ème heure.

En fait cette moyenne est critiquable. Certes, la stimulation a été effectuée avec une seule injection de 80 U.I. mais chez des enfants d'âges différents. Cela suffit pour enlever beaucoup de valeur à ces résultats moyens. En étudiant les courbes une par une, nous avons vu qu'il y avait, après une même stimulation, chez des enfants du même âge, des différences individuelles; il est donc bien difficile de calculer des valeurs moyennes chez des enfants d'âges différents. Cependant ces calculs gardent une valeur d'orientation quant au fonctionnement du cortex surrénal après 80 unités d'ACTH.

b) Représentations graphiques en pourcentage de l'élimination des 17-OH-corticoïdes chez 9 enfants d'âges différents stimulés par 80 U.I. d'ACTH-retard.

En étudiant à part les 17-OH-corticoïdes qui sont les plus sensibles à la stimulation, nous avons déterminé le plateau moyen d'après les courbes décrites dans les paragraphes précédents. Ensuite, admettant que le chiffre ainsi obtenu était égal à 100 %, nous avons, par rapport à ce chiffre idéal, calculé chaque taux de quatre heures en pourcentage et obtenu ainsi des courbes de grandeur identique. Pour cela, il a fallu pour chaque taux, pratiquer une règle de trois, soit par exemple : Si le plateau d'une courbe est à 7 mg/4 h, nous pouvons dire que $7 = 100 \%$; pour transformer en pourcentage l'élimination d'un taux de 3 mg/4 h, on pose la règle de trois suivante :

$$\frac{100 \times 3}{7} = 42 \%$$

En fait, le plus délicat est de savoir établir la valeur du plateau, surtout pour les courbes oscillantes ou pour celles avec ascension et descente rapides.

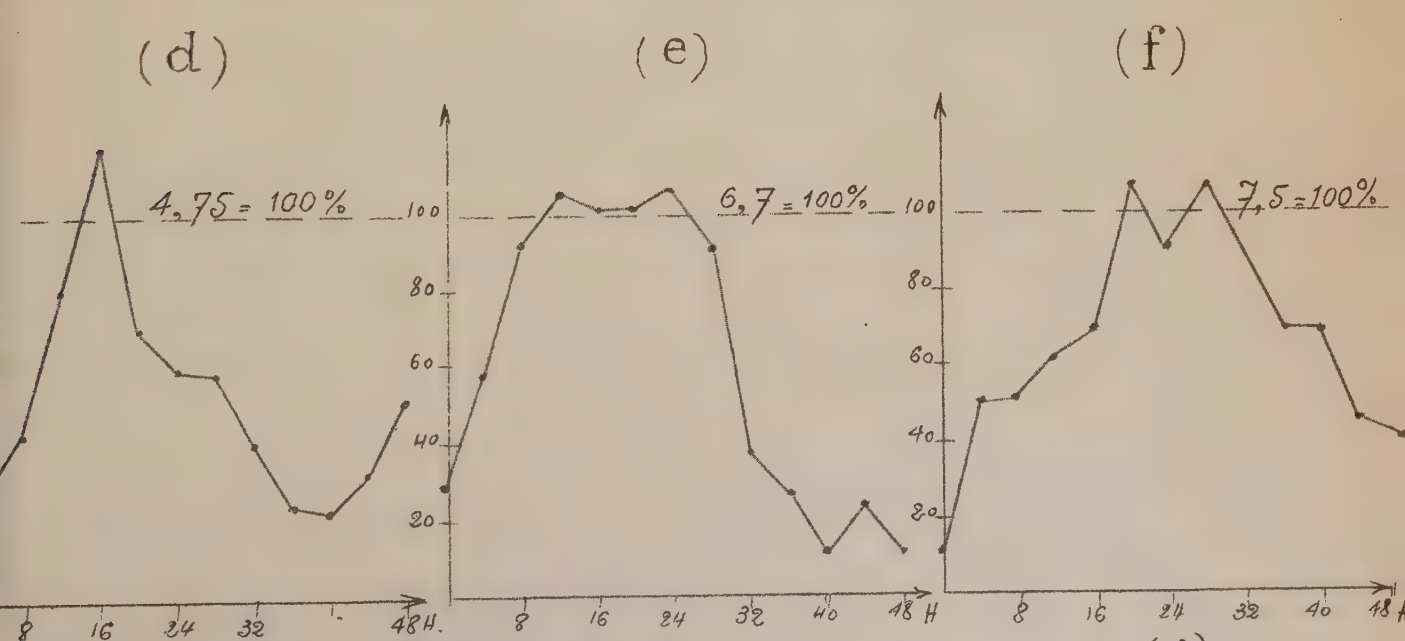
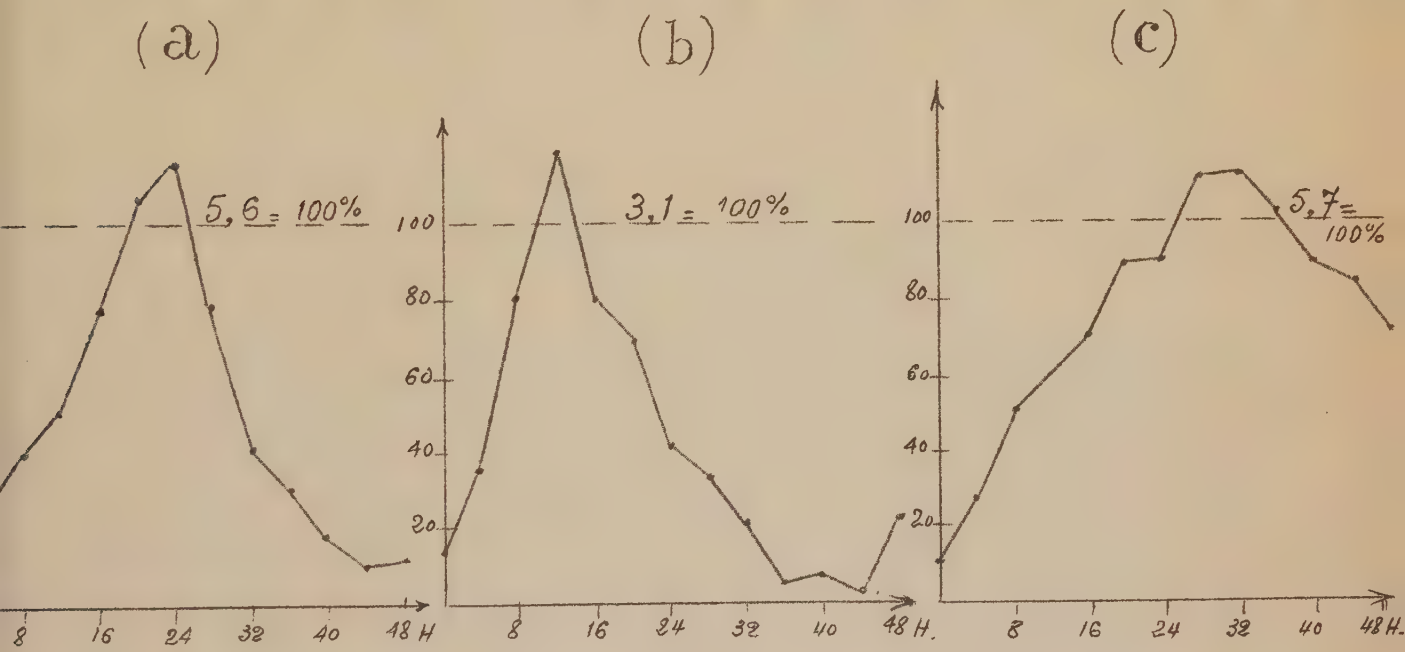
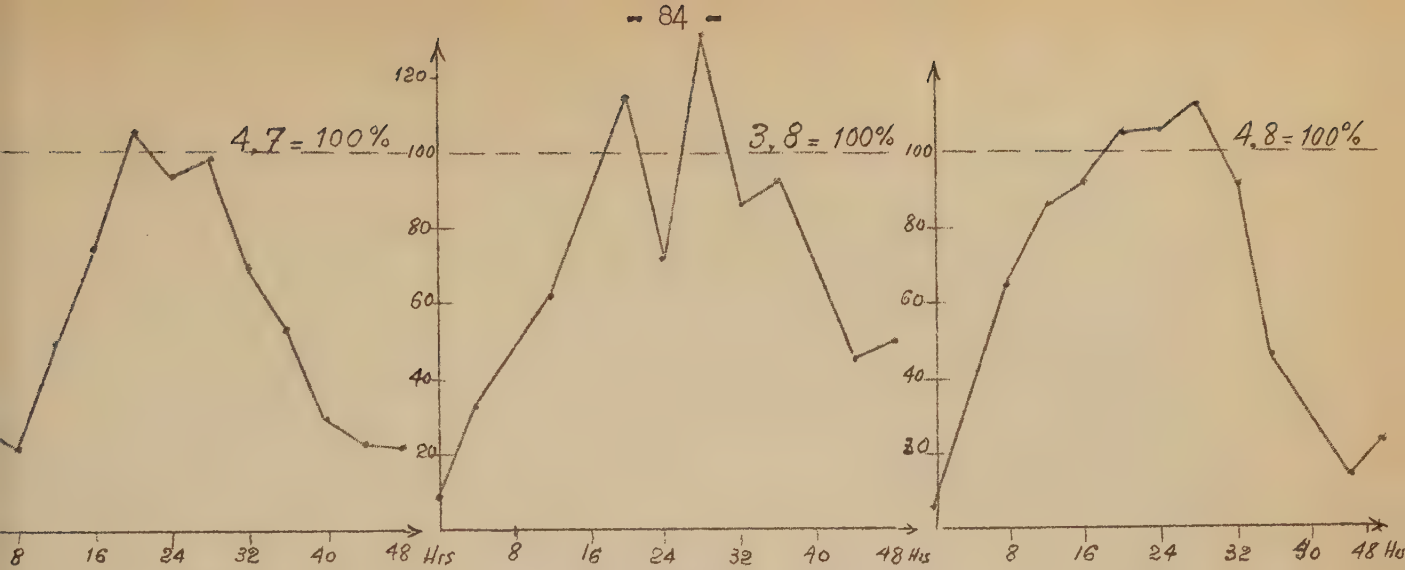
C'est ainsi qu'après avoir additionné puis fait la moyenne des valeurs maximales trouvées chez les enfants stimulés par 80 U.I. (dont nous venons d'étudier les courbes), nous obtenons des plateaux différents qui égalent chacun 100 % et d'après lesquels, chez chaque enfant, nous déterminerons les autres pourcentages. Dans le tableau suivant on trouvera les valeurs de ces plateaux déterminées à partir de plusieurs bocalux numérotés de 1 à 12, pendant 48 heures toutes les 4 heures.

Noms	Figures (Nos)	Bocaux (Nos)	Plateaux (mg/4 h)
G... Patrick	27 a	5-6-7	4,7
U... J.Claude	27 b	4-5-6-7-8-9	3,8
R... Christian	27 c	3-4-5-6-7-8	4,8
N... J. Lucien	27 d	4-5-6	5,6
R... André	27 e	2-3-4	3,1
D... Eliane	27 f	5-6-7-8-9-10	5,7
J... Lucien	27 g	3-4	4,75
S... Michel	27 h	2-3-4-5-6-7	6,7
B... Manuel	27 i	5-6-7-8	7,5

A partir du chiffre égalant 100 %, nous avons établi en pourcentage les autres taux d'élimination chez chaque enfant. Nous avons obtenu ainsi les courbes de la figure 27. Ceci a l'avantage de ramener à une même hauteur toutes les courbes tout en conservant leur morphologie générale et sans perturber l'appréciation de la prolongation de l'effet.

Toutefois, on observant ces courbes, on n'a absolument plus l'idée de l'ampleur de la réponse, les courbes élevées étant abaissées et inversement. Seule alors la valeur numéraire du plateau qui d'ailleurs est marquée sur chacune de nos courbes, reflète l'importance ou non de la stimulation. Le chiffre est d'autant plus élevé que la stimulation a été plus efficace.

Nous ne faisons qu'exposer ces figures (fig. 27) car elles ne nous apportent pas d'éléments nouveaux sur l'interprétation de "l'expansion dynamique du cortex surrénal".



DISCUSSION

Nous discuterons maintenant ces représentations graphiques que nous avons assez longuement étudiées, ainsi que les augmentations globales par 24 heures qui en découlent.

1/- Discussion des figures proprement dites.

Pour chacune, nous avons étudié la pente d'ascension, la flèche maxima, le plateau s'il existe et la descente.

a) La pente d'ascension paraît assez constante et la plupart du temps, entre la 8ème et la 12ème heure, on atteint déjà des taux d'élimination assez importants. Ce laps de temps est nécessaire pour permettre à l'ACTH d'agir et aux stéroïdes sécrétés d'être catabolisés avant d'arriver à leur "point de chute" urinaire.

b) Le plateau, la hauteur de la flèche, la prolongation de l'effet sont liés :

- à l'importance de la dose d'ACTH;

- à des facteurs de réceptivité personnelle; certaines cortico-surrénales étant plus fonctionnelles que d'autres.

De toute manière, en aucun cas le maximum d'élimination n'a dépassé la 32ème heure; il se situe le plus souvent entre la 16ème et la 28ème heure.

c) La descente s'effectue ensuite rapidement ou lentement :

- rapide ou précoce si la dose a été faible, ou si la stimulation a été d'emblée très élevée sans prolongation (dans ce cas là le cortex surrénal a épuisé en quelques heures ses possibilités de réaction).

- plus lente et prolongée si les doses d'ACTH étaient importantes; on pense que le cortex, même après sa stimulation maximale, continue à réagir. Dans certains cas on peut penser qu'il existe une légère hyperplasie.

Nous employons ce terme "d'épuisement" sans en avoir la certitude; en effet, souvent, nous notons après une expansion dynamique très correcte du cortex surrénal une hyposécrétion de stéroïdes. Ce minimum de sécrétion

se situe entre la 40ème et la 48ème heure, il semble durer assez peu puisque dans la plupart des cas il y a une normalisation des taux vers la 48ème heure. Les stéroïdes ont alors repris leur valeur de base. En fait, dans ces cas là, il aurait fallu prolonger au-delà de la 48ème heure les prélèvements et les dosages pour apprécier correctement le retour au taux d'élimination de base.

Ce que nous venons de voir est surtout valable pour les représentations graphiques des 17-OH-corticoïdes, puisque celles des 17-cétostéroïdes sont moins élevées.

Suivant la dose d'ACTH employée, nous avons :

1 - Pour les 17-OH-corticoïdes :

a) Avec 40 U.I., on obtient une réponse nette qui ne dépasse jamais la 48ème heure, se prolongeant le plus souvent jusqu'à la 28ème ou la 32ème heure. Il semble donc que pour un enfant d'âge moyen, cette dose ne permette pas d'obtenir une stimulation maximale. Par contre, elle est certainement suffisante chez le nouveau-né, et chez le nourrisson jusqu'à l'âge de 2 ans.

b) Avec 80 U.I., on obtient des flèches plus élevées et une action plus prolongée. On a même pu obtenir un plateau constant, élevé jusqu'à la 28ème heure. La surrénale subit donc une stimulation nette, puissante, qui semble maximale. Cette dose d'ACTH semble donc suffisante chez les enfants au-dessus de 2 ans.

c) Avec 120 U.I., on obtient presque toujours une action plus prolongée. Plus rarement, on a des chiffres maximums plus élevés. Nous verrons que l'augmentation globale en 24 heures se rapproche de celle de la stimulation avec 80 U.I. Cela s'explique facilement puisqu'avec 120 unités on obtient surtout une prolongation de l'effet qui ne peut être apprécié totalement avec le test standard de 24 heures. On a pu même se demander si on n'épuisait pas alors toutes les ressources des glandes surrénales; nous parlerons de cela avec la répétition des stimulations.

2 - Pour les 17-cétostéroïdes :

Les courbes sont moins nettes, surtout chez les enfants non pubères. L'importance de la dose d'ACTH ne les influence pas énormément si ce n'est sur la prolongation de l'effet. On note toujours une légère ascension, surtout entre la 8ème et la 32ème heure, mais jamais de dénivellations importantes. Il s'agit dans presque tous les cas d'une courbe en cloche, très étalée. Il n'en reste pas moins que l'augmentation globale en 24 heures; comme nous le verrons, est nettement élevée.

On peut noter toutefois un certain parallélisme entre l'élimination des 17-cétostéroïdes et les 17-OH-corticoïdes : les courbes, à des degrés différents, variant sensiblement dans le même sens.

En fait, pour les 17-cétostéroïdes, il importe, si l'on veut les explorer correctement, de pratiquer leur fractionnement ou une chromatographie.

2/- Discussion de l'augmentation globale.

Elle varie surtout avec l'âge de l'enfant, mais aussi avec la dose d'ACTH. Toutefois, chez un même enfant, une stimulation maximale appréciée pendant 24 heures donne, quelle que soit la dose employée, à peu près les mêmes chiffres.

Avec 40 unités, on est souvent surpris de constater que certaines stimulations brutales, rapides, se manifestant par une courbe très ascendante, n'ont en fait qu'un chiffre d'augmentation moyen. En effet après ce stress, les taux des stéroïdes urinaires sont redevenus rapidement normaux. Par contre, certaines courbes peu élevées, mais plus étalées, ont quelquefois un chiffre d'augmentation identique.

Avec 80 unités, il y a plus de cohérence dans les résultats, quelle que soit la forme de la courbe. Le taux de l'augmentation globale varie surtout avec l'âge. La cortico-surrénale a le plus souvent utilisé la majorité de ses ressources; chez des enfants du même âge, les chiffres d'élimination en 24 heures sont sensiblement identiques.

Avec 120 unités, nous obtenons soit les mêmes chiffres qu'avec 80 unités, soit des chiffres plus élevés car la glande avait encore quelques réserves.

De toute manière, comme nous l'avons vu, avec le test standard, on ne peut pas saisir toute la prolongation de l'effet produit après l'injection de 120 unités.

3/- Répétition des stimulations : influence de la puberté.

a) On est en droit de se demander quel est l'intervalle nécessaire entre les stimulations. A cet effet nous avons étudié diverses stimulations, pratiquées à des dates différentes chez un même enfant. Il semble qu'après une exploration dynamique avec des doses moyennes, le cortex reste en état de grande réceptivité et qu'une nouvelle exploration, pratiquée une dizaine de jours environ après, est très positive.

Par contre, si l'on pratique un troisième et quatrième stress très rapproché, le cortex surrénal réagit moins.

Toutefois, il semble bien qu'en dix jours une surrénale a largement le temps de redevenir réactionnellement normale. Nous savons que l'ACTH ne produit pas un stress mais accélère la biosynthèse des stéroïdes. Ce qui manquerait alors après plusieurs stimulations, ce ne sont pas les stéroïdes, mais le matériel nécessaire à leur élaboration.

b) Influence de la puberté : Nous n'avons fait qu'aborder ce problème. Un fait semble net : la puberté ne paraît pas influencer l'élimination des 17-OH-CS. Nous savons déjà que la faculté pour les surrénales d'élaborer des androgènes se développe lentement et atteint aux environs de 8 ans un degré de maturité suffisant. Certes la date de la puberté est variable d'un

sujet à l'autre; mais lorsque les signes pubertaires apparaissent, les taux des 17-cétostéroïdes sont au-dessus de 3 mg/24 h comme valeur de base.

Chez les quelques enfants certainement pubères, chez qui nous avons pu pratiquer des explorations dynamiques du cortex surrénal, nous avons constaté une élimination des 17-céto beaucoup plus nette. Cependant il peut s'agir pour certains d'une augmentation liée à l'âge.

De toute manière, pour bien étudier les liens qui unissent puberté et élimination des stéroïdes, il faudrait pouvoir réaliser certaines conditions techniques. D'abord l'étude devrait porter sur un plus grand nombre d'enfants; ensuite il faudrait doser non seulement les 17-cétostéroïdes totaux mais aussi, à part, la DHA, et pratiquer des fractionnements, ou des chromatographies. C'est seulement ainsi qu'il serait possible de dissocier ce qui revient au cortex surrénal et ce qui revient aux glandes génitales, surtout chez le garçon.

Telles sont donc nos représentations graphiques et leur discussion. Dans le chapitre suivant nous allons conclure ce travail pratiqué chez l'enfant normal.

CONCLUSION

Depuis le début des recherches que nous présentons, l'exploration dynamique de la cortico-surrénale a été étudiée sur plus de 220 enfants. Actuellement, il semble que l'on puisse aboutir à un test pratique définitif.

Avant d'exposer la technique de ce "test standard", on rappellera succinctement certaines notions dont certaines n'ont pu être vérifiées que grâce aux recueils fractionnés des urines.

1) La réponse augmente avec l'âge, ce qui indique qu'elle reflète bien la capacité fonctionnelle de l'endocrine, puisqu'elle varie avec le volume anatomique de la glande.

2) Les résultats sont homogènes en injectant l'ACTH-retard par voie intramusculaire.

3) Le recueil fractionné des urines et surtout sa représentation graphique nous ont permis de constater que, pour une dose de 80 unités d'ACTH, l'élimination maximale des stéroïdes, aussi bien 17-céto que 17-OH-CS, s'effectuait à partir de la 8ème heure et jamais au-delà de la 32ème heure.

4) Grâce aux représentations graphiques, on a pu étudier sur un même enfant l'effet de doses différentes d'ACTH. Il ressort de cela que les doses employées, de 40 unités d'ACTH au-dessous de 2 ans et de 80 unités au-dessus de cet âge, sont suffisantes pour obtenir une réponse maximale dans la plupart des cas.

Des doses plus élevées agissent surtout sur la prolongation de l'effet.

5) Nous savons déjà que le rapport de l'augmentation des 17-OH-corticoïdes sur l'augmentation des 17-cétostéroïdes est de 2 chez l'adulte. Ce rapport, chez l'enfant, est plus élevé, car les 17-cétostéroïdes sont proportionnellement plus faibles que les 17-OH-corticoïdes. Nous avons vérifié ici cette notion. Le rapport varie chez le jeune enfant entre 5 et 8. A mesure que l'enfant grandit, il se rapproche progressivement de 2, valeur qu'il a chez l'adulte.

6) Il nous semble que les explorations dynamiques de la cortico-surrénale, chez un même enfant, à qui on pratique plusieurs tests, doivent être espacées d'au moins une semaine.

7) Quant à la puberté, malgré le nombre peu élevé d'enfants étudiés, nous pouvons dire qu'elle n'influence pas les 17-OH-CS mais retentit sur les 17-céto. Ces derniers stéroïdes sont d'origine gonadale et surrénalienne; et il est possible que ce soit l'installation de la fonction gonadale qui entraîne, au moment de la puberté, cette dysfonction.

En définitive, toutes ces notions et notamment celles acquises grâce aux représentations graphiques, permettent de confirmer la validité du "test standard" tel qu'il est pratiqué à la Clinique de Puériculture et à la Consultation d'auxo-endocrinologie de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul (cf. p. 48). On dispose par conséquent avec ce test d'une exploration de la glande cortico-surrénale dont l'exécution est très simple et qui permet d'aborder le problème de l'exploration de cette glande endocrine chez l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALBEAUX-FERNET (M.) et ROMANI (J.J.).- Exploration fonctionnelle du cortex surrénal à l'aide de l'ACTH à action prolongée. (La corticotrophine au phosphate de zinc). (Semaine Hôp. Paris, Path. et Biol., 1956, 32, p. RM 711).
2. ALLOITEAU (J.J.).- La puberté, ses limites physiologiques. (Gaz. Méd. France, 1955, 62, p. 169).
3. ALUFFI (G.) et PICCOTTI (F.).- Le comportement du test de Thorn hématique chez les enfants traités par l'ACTH administrée par voie intradermique. (Minerva Pediat., 1954, 6, p. 407).
4. AZERAD (E.).- Exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale. (Concours Méd., 1957, 79, p. 373).
5. BAULIEU (E.E.), De VIGAN (M.) et JAYIE (M.F.).- Les 11-oxystéroïdes. Etude de l'équilibre entre 11- β -hydroxy- et 11-cétostéroïdes. Elimination urinaire du cortisol, de la cortisone, du tétrahydrocortisol et de la tétrahydrocortisone après administration de cortisol et d'ACTH à l'homme. (C.R. Soc. Biol., 1956, 150, p. 971).
6. BERGSTRAND (C.G.) et GEMZELL (C.A.).- Taux des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques et excrétion des 17-cétostéroïdes urinaires chez les enfants normaux. (Acta Paediat., Uppsala, 1955, 44, p. 318).
7. BERGSTRAND (C.G.), HELLSTROM et JONSON.- The effect of ACTH on the eosinophil leucocytes in premature and full term children. (Acta Paediat., Uppsala, 1952, 41, p. 393).
8. BERTRAND (J.).- Les dosages des 17-hydroxycorticostéroïdes plasmatiques et urinaires en pratique pédiatrique. (Pédiatrie, Lyon, 1957, 12, p. 475).
9. BIAGIO CARLETTI et De BARBIERI (A.).- Ricerche sopra l'azione de l'ACTH sulla excrezione dei 17-cheto e degli 11-ossisteroidi e sulla crasiematica nei primi mesi di vita. (Minerva Pediat., 1953, 5, p. 1067).

10. BIAGIO-CARLETTI et BRUNELLI (L.).- L'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes chez les nouveaux-nés au 4ème jour de la vie. (*Minerva Pediat.*, 1957, 9, p. 424).
11. BOGIN (M.), GOTTFRIED (S.P.) et LEVYCKY (N.V.).- Effect of corticotropin on activity of adrenal cortex of newborn boy. (*Am. J. Dis. Child.*, 1955, 89, p. 599).
12. BRODEUR (P.).- La fonction cortico-surrénalienne du nouveau-né. (*Union Méd. Canada*, 1954, 83, p. 1024).
13. CERESA (F.) et CRAVETTO (C.).- Les 17-cétostéroïdes, l'androstérone et la déhydro-iso-androstérone du sang humain en conditions normales et après stimulation avec ACTH. (*Ann. Endocrinol.*, 1955, 16, p. 646).
14. DARNAUD (C.), DENARD (Y.), MOREAU (G.), SERRES (A.), SARDOU (R.) et VEREZ (P.).- Test à l'ACTH zinc pour l'exploration de la cortico-surrénale. (*Rev. Franc. Etudes clin. et biol.*, 1956, 1, p. 882).
15. DEBRE (R.) et LELONG (M.).- Glandes surrénales, p. 1655 in : *Pédiatrie*, 2 vol., Paris 1952, Ed. Med. Flammarion.
16. DECOURT (J.), JAYLE (M.F.), MICHARD (J.P.) et BAULIEU (E.E.).- Exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale par le dosage des stéroïdes urinaires avant et après perfusion intraveineuse d'ACTH. (*Presse Méd.*, 1954, 62, p. 1384).
17. ENGEL (E.), HELMREICH (M.L.), HERTOEGHE (J.) et BORTH (R.).- Variations du taux plasmatique des 17-hydroxy-corticostéroïdes au cours du nyctémère et après administration d'ACTH. (*Semaine Hôp. Paris*, 1955, 31, p. 70).
18. ELY (R.S.), RAILE (R.B.), BRAY (P.F.) et KELLEY (V.C.).- Studies of 17-hydroxycorticostéroïdes. Evaluation of a standart ACTH; 17-hydroxycorticostéroïdes response test in children. (*Pediatrics*, 1954, 13, 403).
19. ELY (R.S.), ROBERT (S.), et HUGUES (E.R.).- Corticosteroid secretion and metabolism : infants, children and adults. (*A.M.A. J. Dis. Child.*, 1957, 93, p. 23).
20. FARQUHAR (J.W.).- Evaluation of the eosinopenic response to corticotrophin and cortisone in the newborn infant. (*Arch. Dis. Child.*, Londres, 1955, 30, p. 133).
21. FERRAZINI (F.), BORTH (R.) et MACH (R.S.).- Funktionsprüfung der kindlichen Nebennierenrinde in 48 Stunder. Test mit adrenocorticotropen Hormon. (*Helvet. Paediat. Acta*, 1952, 7, p. 60).

22. FILIPPIS (V. de) et YOUNG (I.I.).- Evaluation de la fonction cortico-surrénalienne au moyen d'une injection intramusculaire d'ACTH sous forme de gélatine. (New England J. Méd., 1957, 257, p. 1).
23. GARDNER (L.I.).- Adrenocortical metabolism of the fetus, infant and child. (Pediatrics, 1956, 17, p. 897).
24. GARDNER (L.I.) et WALTON (R.L.).- Les 17-cétostéroïdes plasmatiques des nourrissons à terme et des prématurés. (J. Clin. Invest., 1954, 33, p. 1642).
25. GARDNER (L.I.).- Adrenal function in infants and children. Symposium. (1 vol., New-York, 1956, Grune & Stratton, éd.).
26. GOMIRATO-SANCRUCCI (M.).- Influenza de l'ACTH sulla eliminazione degli 11-ossicorticosteroidi nell' et a infantile. (Minerva Pediat., 1953, 1, p. 621).
27. GOTTFRIED (S.), BOGIN (M.) et LEVYCKY (N.V. Jr.).- The effect of corticotropin on the activity of the adrenal cortex of the male child. (J. Pediatrics, 1957, 50, p. 170).
28. JAILER (J.), WONG et ENGLE.- Mise en évidence par la réponse éosinophilique des rapports entre hypophyse et surrénales chez des enfants à terme et chez les prématurés. (J. Clin. Endocrinol., 1951, 11, p. 186).
29. JAYLE (M.F.) et SCHAPIRA (G.).- Précis de Chimie physiologique et sémiologique. (1 vol., Paris, 1956, 291 pages, Masson et Cie, éd.).
30. JAYLE (M.F.) et BAULIEU (E.E.).- Données nouvelles sur l'exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale chez l'adulte. (Entretiens de Bichat, "Médecine", Paris, 1955, Expansion Scient. franç., éd.).
31. JAYLE (M.F.), BAULIEU (E.E.) et SCHOLLER (R.).- Méthode de fractionnement rapide des 17-cétostéroïdes conjugués urinaires. (Semaine Hôp. Paris, Ann. Pédiatrie, 1955, 31, n° 19).
32. JAYLE (M.F.), CREPY (O.) et SCHOLLER (R.).- Dosage des 17-cétostéroïdes urinaires. (Semaine Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd., 1957, 33, n° 4).
33. JAYLE (M.F.), DECOURT (J.), MICHARD (J.P.) et BAULIEU (E.E.).- La perfusion intraveineuse d'ACTH, test d'exploration biochimique de la cortico-surrénale. (Ann. Endocrinol., 1953, 14, p. 886).
34. JEUNE (M.), LARBRE (F.) et MUGNERY (J.).- Le test de Thorn à l'ACTH au cours des toxicoses du nourrisson. (Pédiatrie, Lyon, 1953, 8, p. 471).
35. JULIEN-MARIE.- Forme familiale de dysfonctionnement surrénal congénital. Syndrome d'insuffisance minéralo-corticoïde avec pseudo-hermaphroditisme féminin chez un nourrisson. Macrogénitosomie précoce chez son frère. (Semaine Hôp. Paris, Ann. Pédiatrie, 1957, 33, p. 1581).

36. KAPPAS (A.), DOBRINER (K.) et GALLAGHER.- Studies in steroid metabolism. 27 comparisons of the steroid response to ACTH and cortisone in normal young men. (J. Clin. Invest., 1955, 34, p. 1559).
37. KLEIN (R.), FORTUNATO (J.) et PAPADATOS (C.).- Les corticoïdes à l'état libre dans le sang du nouveau-né. (J. Clin. Invest., 1954, 33, p. 35).
38. LABADIE (P.).- La genèse des stéroïdes surréniaux, son intérêt clinique. (Rev. Praticien, 1957, 7, p. 2453).
39. LANMAN (J.T.) et MOSCHEL SILVERMAN (L.).- La stéroïdogénèse "in vitro" dans les glandes surrénales néo-natales; observations sur les surrénales de l'homme adulte et du singe. (Endocrinology, 1957, 66, p. 433).
40. LELONG (M.), JAYLE (M.F.), CANLORBE (P.), SCHOLLER (R.) et BORNICHE (P.).- L'exploration par l'ACTH de la cortico-surrénale de l'enfant normal. Etude portant sur 142 enfants. (Semaine Hôp. Paris, Ann. Pédiatrie, 1957, 33, N° 42).
41. LELONG (M.), JAYLE (M.F.), JOSEPH (R.), CANLORBE (P.), BORNICHE (P.), RIVRON (J.) et SCHOLLER (R.).- Le diagnostic clinique et biologique de l'hyperfonctionnement androgénique de la cortico-surrénale chez l'enfant (à propos de trois observations). (Semaine Hôp. Paris, Ann. Pédiatrie, 1955, 31, N° 19, p. 1083).
42. LELONG (M.), JAYLE (M.F.), SCHOLLER (R.), CANLORBE (P.), BORNICHE (P.) et SZPER (Mme).- Etude de l'élimination des stéroïdes urinaires chez l'enfant. Statistique portant sur 734 enfants. (Semaine Hôp. Paris, Ann. Pédiatrie, 1957, 33, N° 42).
43. LELONG (M.), JAYLE (M.F.), SEBOUK (S.), SCHOLLER (R.), BORNICHE (P.) et CANLORBE (P.).- Etude de l'élimination des stéroïdes urinaires chez le nouveau-né. (Semaine Hôp. Paris, Ann. Pédiatrie, 1956, 32, N° 31, p. 1763).
44. LELONG (M.), JOSEPH (R.), CANLORBE (P.), BORNICHE (P.) et SCHOLLER (R.).- Les méthodes d'évaluation du développement sexuel. (Semaine Hôp. Paris, Ann. Pédiatrie, 1957, 33, N° 42).
45. LEROUX (G.) et CHARPIN (J.).- Valeur des épreuves éosinopéniques. (Semaine Hôp. Paris, Path. et Biol., 1957, 33, N° 1).
46. MALMEJAC (J.).- Conceptions actuelles sur les hormones de la cortico-surrénale. (Algérie méd., 1957, 61, p. 109).
47. MARC (J.R. St.).- L'exploration fonctionnelle du cortex surrénal en clinique. (Thèse Toulouse, 1956, N° 95).
48. MATHIEU de FOSSEY (B.).- Test de Thorn. Discussion et critique. (Ann. Biol. Clin., 1954, 12, p. 279).

49. MIGEON (C.J.), PRYSTOWSKY (M.), GRUMBACH (M.M.) et BYRON (M.C.).- Placental passage of 17-hydroxycorticosteroids; comparison of the levels in maternal and foetal plasma and effects of ACTH and hydrocortisone administrations. (J. Clin. Invest., 1956, 35, p.488).
50. NABARRO (J.D.N.).- The use of corticotrophin gel as a test of adrenal cortical function. (Lancet, 1954, 2, p. 1101).
51. ORTS (L.).- Hypophyse et surrénale au cours de la période néo-natale. (Gaz. Méd. Portug., Lisbonne, 1954, 7, p. 121).
52. POLONOVSKI (C.) et COLIN (J.).- Les explorations biologiques en pédiatrie. (1 vol., Paris, 1955, 499 pages, Expansion Scient. franç. éd.).
53. POLI (G.) et FANTUZZI (B.).- Excrétion urinaire des 17-cétostéroïdes chez l'enfant sain typosomique. (Minerva Pediat., 1954, 18, 775).
54. REDDY (W.J.).- Modification of the Reddy-Jenkins-Thorn method for the estimation of 17-hydroxycorticoids in urine. (Metab. Clin. Exp., 1954, 3, p. 489).
55. ROCH SOLER (G.).- Las hormonas corticosuprarenales y su exploracion funcional. (Arch. Pediat., Barcelone, 1956, 6, p. 429).
56. ROMANI (J.).- Valeur du dosage des corticoïdes urinaires dans l'exploration fonctionnelle du cortex surrénal. (Gaz. Méd. France, 1956, 63, p. 35).
57. ROMINGER (E.).- L'épreuve de la capacité fonctionnelle de la cortico-surrénale chez le jeune enfant. (Schweiz. Med. Woch., 1952, 82, p. 411).
58. ROYER (P.).- Les hyperplasies congénitales des surrénales. (Rev. Praticien, 1957, 7, p. 2413).
59. SCARABICCHI (S.) et RAINERO (L.).- L'élimination urinaire des 17-cétostéroïdes, l'éosinophilie périphérique et les valeurs du sodium, du potassium, du chlore durant l'administration de l'acide adénostriphosphorique (ATP) chez l'enfant normal. (Minerva Pediat., 1955, 7, p. 353).
60. SCHOLLER (R.).- Les méthodes d'étude et d'évaluation de la croissance infantile. (Thèse Paris, 1956, 166 p., dactyl.).
61. SCHOLLER (R.), BUSIGNY (M.) et JAYLE (M.F.).- Méthode de dosage des 17-21-dihydroxy-20-cétostéroïdes (17-OH-corticoïdes). (Semaine Hôp. Paris, Path. et Biol., 1957, 33, N° 6, p. 49).
62. SCHWENK (A.) et SCHMITT (I.).- Le processus de maturation, la croissance de l'élimination des 17-cétostéroïdes chez les filles à l'âge de la puberté. (Mschr. Kinder., 1954, 102, p. 79).

63. SEBOUK (H.).- La cortico-surrénale du nouveau-né. Etude de l'élimination des stéroïdes urinaires. (Thèse, Paris, 1955).
 64. SILBER (R.H.) et PORTER (C.C.).- The determination of 17-21-di-hydroxy-20-ketosteroids in urine and plasma. (J. Biol. Chem., 1954, 210, p. 923).
 65. SPRECKLER (M.) et VESTERDAL (J.).- Adrenocortical response to corticotropin, cortisolone and ascorbic acid in children. (Acta Endocrinol. Copenhagen, 1953, 12, p. 207).
 66. SUFRIN (G.).- Résultats chez les enfants normaux des dosages des stéroïdes urinaires après stimulation par l'ACTH. Un test pratique à l'ACTH-retard. (Thèse, Paris, 1956, Foulon éd.).
 67. TALBOT (N.B.), SOBEL (E.M.), Mc ARTHUR (J.W.) et CRAWFORD (J.D.).- Functional endocrinology from birth through adolescence. (1 vol., Cambridge, Mass., 1952, Harvard Univ. Press éd.).
 68. THORN (G.W.).- Measurement of adrenal cortical function. (J. Clin. Endocrinol. and Metab., 1953, 13, 614).
 69. THORNTON (M.), HUGUES (E.R.), ELY (R.S.) et KELLEY (V.C.).- Les modifications des corticostéroïdes surrénaux de la naissance à la maturité. (Am. J. Dis. Child., 1955, 90, p. 559).
 70. TOMPSETT-SMITH.- La conservation de l'urine destinée au dosage des corticostéroïdes. (Acta Endocrinol., 1955, 20, p. 310).
 71. URBAN (N.).- Recherches sur la fonction de la glande surrénale chez les nourrissons. (Archiv. fur Kinder., 1954, 149, p. 129).
 72. VAGUE (J.) et TEMINE-MORHANGE (A.).- Classification, diagnostic et traitement des hypercorticismes. (Marseille Méd., 1957, 94, N° 2).
 73. VENNING (E.).- The effect of ACTH during the neonatal period. (Proc. of the 1st clinical ACTH Conference, 1950, p.25).
 74. VIGNOLO-LUTATI (U.K.) et DE SARIO (P.N.).- L'éliminazione urinaria dei 17-cetosteroidi in bambini normali ed in alcuni stati disendocrini dell'infanzia. (Minerva Pediat., 1950, 2, p. 1).
 75. WOFSON (W.Q.).- (2) Urine of premature children contains steroids, especially after administration of ACTH (J. Clin. Endocrinol. 1954, 14/1, 100-105).
 76. WOLMAN (B.).- The function of the adrenal glands in the newborn. (Arch. Dis. Childhood, 1952, 27, p. 283).
-

TABLE des MATIERES

	<u>Pages</u>
<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>TECHNIQUES DE DOSAGE</u>	4
I et II - <u>Prélèvement et recueil des urines</u>	4
III - <u>Dosage chimique</u>	5
A/ <u>Méthode de dosage des 17-OH-corticoïdes urinaires</u>	5
B/ <u>Méthode de dosage des 17-cétostéroïdes urinaires</u>	7
<u>ELIMINATION DE BASE DES STEROIDES URINAIRES CHEZ L'ENFANT</u>	10
A/- <u>Etude de l'élimination de base du nouveau-né</u>	11
B/- <u>Etude de l'élimination de base de l'enfant</u>	11
<u>STIMULATION PAR L'A.C.T.H.</u>	15
<u>Biochimie :</u>	
1- <u>Action de l'ACTH sur la synthèse des glycocorticoïdes</u> ..	16
2- <u>Action de l'ACTH sur la synthèse des androgènes</u>	17
<u>Appréciation de cette stimulation par l'ACTH</u>	18
A- <u>Test de Thorn</u>	19
B- <u>Exploration dynamique du cortex de l'enfant</u>	21
<u>HISTORIQUE DE L'EXPLORATION DYNAMIQUE</u>	22
I- <u>Auteurs ayant pratiqué des dosages urinaires</u>	22
II- <u>Auteurs ayant pratiqué des dosages sur le plasma</u>	25
III- <u>Travaux plus récents</u>	26
<u>ACTH "CORTROPHINE"</u>	29
<u>EXPLORATION DYNAMIQUE DU CORTEX SURRENAL CHEZ L'ENFANT</u>	30
I- <u>Premiers travaux (Clinique de Puériculture - Paris)</u>	31
II- <u>Technique actuelle</u> " " "	41
III- <u>Test standard</u> " " "	48
<u>REPRESENTATION GRAPHIQUE DE L'EXPLORATION DYNAMIQUE</u>	49
<u>Matériel et Méthode</u>	49
<u>Représentation graphique</u>	51
1/ <u>Etude séparée des courbes</u>	51
a) <u>Cinq courbes après une stimulation par 40 U.I.</u>	51
b) <u>Une courbe après une stimulation par 2 x 40 U.I.</u>	56
c) <u>Dix courbes après une stimulation par 80 U.I.</u>	58
d) <u>Cinq courbes après une stimulation par 120 U.I.</u>	67
2/ <u>Comparaison des représentations graphiques</u>	72
3/ <u>Représentation en pourcentage de certaines courbes</u>	81
<u>DISCUSSION</u>	85
<u>CONCLUSION</u>	89
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	91

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. Marcel LELONG.

Pr. Léon BINET.

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Médecine de Paris :

Pr. J. SARRAILH.

